

Zur Ökologie der Pityrosporum-Hefen

Disbui. München
1988

Gisela Ruther



Aus der Dermatologischen Klinik der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. Dr. h.c. mult. O. Braun-Falco

Zur Ökologie der Pityrosporum-Hefen

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnheilkunde
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Gisela Ruther
aus
Radolfzell
1988

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. M. Dorn

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dr. h.c. mult. O. Braun-Falco

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 31. Mai 1988



drucken + binden
gmbh
Schellingstraße 23
8000 München 40
☎ 089/28 44 45

Inhalt

1. Einleitung: Zusammenfassung	1
2. Physiologie	2
2.1 Physiologische Grundlagen	2
2.2 Physiologische Prozesse und Mechanismen	3
2.3 Merkmale von Physiologischen Prozessen	3
2.4 Unterschiedliche Funktionen von Physiologischen Prozessen	3
3. Wechselwirkung von Physiologischen Prozessen	3
3.1 Zusammenfassung	3
3.2 Zusammenhänge zwischen verschiedenen Prozessen	3
4. Zusammenfassung	3
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	3
4.2 Zusammenfassung der Ergebnisse und Zusammenfassung	3
5. Zusammenfassung	3

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Inhalt

1. Einleitung, Nomenklatur	1
2. Morphologie	2
2.1 Pityrosporum ovale	2
2.2 Pityrosporum orbiculare und Malassezia furfur	2
2.3 Identität von Pityrosporum orbiculare und Malassezia furfur ..	3
2.4 Unterschiede und Gemeinsamkeiten zwischen Pityrosporum ovale und Pityrosporum orbiculare ...	3
3. Vorkommen von Pityrospora	5
3.1 Lokalisation	5
3.2 Lebensbedingungen und bestimmende Faktoren für die Dichte der Hefebesiedlung	6
4. Pathogene Bedeutung	8
4.1 Pityrosporum orbiculare: Erreger der Pityriasis versicolor	8
4.2 Pityrosporum ovale bei Kopfschuppen (Pityriasis simplex capillitii)	10
5. Problemstellung	12

6. Untersuchungen	13
6.1 Verhalten der Zahl der Pityrospora, koagulasenegativen Staphylokokken und der Korneozyten bei der Therapie mit einer Teer-Schwefel-Haartinktur	13
6.1.1 Die Detergenswaschmethode in der Prüfung von Haarwässern	13
6.1.2 Zusammensetzung der Teer-Schwefel-Haartinktur	14
6.1.3 Krankengut und Methoden	14
6.1.4 Ergebnisse:	15
6.1.4.1 Klinische Beurteilung der Schuppenbildung	15
6.1.4.2 Korneozytenzählung	15
6.1.4.3 Bakteriologische Untersuchung: Staphylokokken	15
6.1.4.4 Mykologische Untersuchung: Pityrospora	20
6.1.5 Besprechung der Ergebnisse	20
6.2 Verhalten der Zahl der Pityrospora und der Zahl und Größe der Korneozyten unter Benzoylperoxid	24
6.2.1 Benzoylperoxid	24
6.2.2 Patientengut und Methoden	25
6.2.3 Ergebnisse:	26
6.2.3.1 Korneozytenzahl	26
6.2.3.2 Korneozytengröße	28
6.2.3.3 Pityrospora	30
6.2.4 Besprechung der Ergebnisse	33
6.2.4.1 Korneozytenzahl	33
6.2.4.2 Korneozytengröße	33
6.2.4.2 Pityrospora	33

6.3 Verhalten der Zahl der Pityrospora und der Korneozyten unter systemischer antimykotischer Therapie mit Ketoconazol (Nizoral® Janssen GmbH, Neuss)	39
6.3.1 Ketoconazol	40
6.3.2 Krankengut und Methoden	41
6.3.3 Ergebnisse	42
6.3.4 Besprechung der Ergebnisse	47
7. Diskussion	48
8. Zusammenfassung	53
9. Literaturverzeichnis	54

1. Einleitung, Nomenklatur

Die Hefegattung *Pityrosporum*, 1904 von Sabouraud [79] geschaffen, umfaßt die Spezies *Pityrosporum orbiculare* und *Pityrosporum ovale*, beide normale Bestandteile der Hautflora des Menschen, und *Pityrosporum pachydermatis* (1925 durch Weidman [176] isoliert), ein zoophiler Pilz, der praktisch beim Menschen nicht vorkommt.

Bereits 1874 hatte Malassez [46] in Kopfschuppen eine „sprossende Spore“ wechselnder Form beobachtet. Um an ihn zu erinnern, schuf Baillon 1889 [5] den Gensunamen *Malassezia* und widersprach damit der Einteilung Robins [76], der dem von Eichstedt [20] 1846 entdeckten Pilz den Namen „*Microsporon furfur*“ gegeben hatte.

„*Malassezia*“ wurde auch 1979 von der ISHAM (International Society for Human and Animal Mycosis) empfohlen und besteht aus den drei Spezies *Malassezia furfur*, *Malassezia ovalis* und *Malassezia pachydermatis*.

Im klinischen Sprachgebrauch hat sich die Bezeichnung *Malassezia furfur* für die pathogene Erscheinungsform der antropophilen *Pityrospora* eingebürgert, die Bezeichnung *Pityrosporum* für die saprophytäre Wuchsform. Damit wird einerseits der engen Verwandtschaft zwischen *Pityrosporum orbiculare* und *Pityrosporum ovale* Rechnung getragen, andererseits auch der Erkenntnis, daß *Pityrosporum orbiculare* in einer dimorphen, durch Hefezellen und Hyphen gekennzeichneten Wuchsform mit dem Erreger der *Pityriasis versicolor*, *Malassezia furfur*, identisch ist.

2. Morphologie

2.1 *Pityrosporum ovale*

Die Hefezellen von *Pityrosporum ovale* sind länglich oval bis zylindrisch, $1,5-5,6 \times 2-7 \mu\text{m}$ groß, in vivo kleiner als in vitro. Die Sprossung findet auf einer in Relation zum Zelleib der Mutterzellen breiten Basis statt (Slooff 1971 [83]).

2.2 *Pityrosporum orbiculare* und *Malassezia furfur*

Hefezellen von *Pityrosporum orbiculare* sind rund mit einem Durchmesser von $3-7 \mu\text{m}$ [Al-Doory 1980], im Durchschnitt von $5,5 \mu\text{m}$, in vivo mit $7-8 \mu\text{m}$ größer als in vitro. Die Sprossung erfolgt schmalbasig monopolar mit sphäroidischen bis leicht ovalen Tochterzellen, die ihrerseits Tochterzellen aus der alten Geburtsnarbe entwickeln. Ausnahmsweise kann der gegenüberliegende Zellpol Ausgangspunkt für eine neue Zelle werden, wenn sich Tochter- und Mutterzelle nur unvollständig voneinander lösen (Gordon, 1951 [27, 28] Sloof, 1971 [83]).

Malassezia furfur ist außer durch Hefezellen vom *Pityrosporum-orbiculare*-Typ durch Pilzhyphen gekennzeichnet. Diese sind längliche, von $2 \times 10 \mu\text{m}$ bis $2 \times 40 \mu\text{m}$ messende, plumpe, schlauchartige Gebilde, die meistens u-förmig oder hakenförmig gekrümmt sind (Seeliger und Heymer 1981 [81]). In vivo werden sie in der Hornschicht manchmal intrazellulär, meist jedoch extrazellulär beobachtet. Eine große Zahl von *Pityrosporum-orbiculare*-Zellen verbleibt aber in ihrem Zustand, so daß bei der Pityriasis versicolor immer runde Zellen und Hyphen nebeneinander zu beobachten sind.

2.3 Identität von *Pityrosporum orbiculare* und *Malassezia furfur*

Der Nachweis dieser Identität gestaltete sich schwierig.

Lange Zeit hatte man *Malassezia furfur* für einen selbständigen Pilz gehalten. 1951 gelang es Gordon [27], aus Pityriasis-Läsionen *Pityrosporum orbiculare* zu isolieren. Der direkte Beweis durch humane Inokulationsversuche gelang selten, so z.B. Burke, der bei 2 Patienten typische Läsionen von Pityriasis versicolor mit mikroskopisch nachweisbarer Besiedlung von *Malassezia furfur* durch Infektion mit *Pityrosporum orbiculare* hervorrufen konnte [10]. Mykologische Kulturen von *Malassezia furfur*-tragenden Schuppen auf lipidhaltigen Nährböden ergeben in einem hohen Prozentsatz der Fälle den Nachweis von *Pityrosporum orbiculare* [4, 63]. 1977 gelang Dorn auf speziellen Nährböden die in vitro-Induktion dimorphen Verhaltens von *Pityrosporum orbiculare*, das ist die Entwicklung von Hyphen aus Hefezellen und bestätigte damit die morphologische Identität von *Malassezia furfur* und *Pityrosporum orbiculare* [18].

Nach dem gegenwärtigen Wissensstand bestehen keine Zweifel, daß es sich bei *Malassezia furfur* und *Pityrosporum orbiculare* um ein und denselben Pilz in unterschiedlichen Entwicklungsstufen handelt, der saprophytär ausschließlich in der Hefezellform vorliegt, in der parasitären Phase bei Pityriasis versicolor dimorphes Verhalten zeigt.

2.4 Unterschiede und Gemeinsamkeiten zwischen *Pityrosporum ovale* und *Pityrosporum orbiculare*

Zur Abgrenzung der beiden Spezies hat Gordon [27, 28] zwei Kriterien, die Morphologie und die Art der Sprossung benutzt. Die unterschiedliche Morphologie aber ist ein instabiles Kennzeichen (Randjandiche 1976 [70, 71]).



Es kommen sowohl bei *Pityrosporum ovale* „rundere“ Hefezellen vor, als auch bei *Pityrosporum orbiculare* neben rundovalen deutlich ovaläre Wuchsformen vorkommen (Slooff 1971 [83]), sodaß die beiden Spezies nicht immer eindeutig voneinander unterschieden werden können. In Subkulturen von *Pityrosporum orbiculare* wird regelmäßig allmählicher Übergang von runden Hefezellen zu ovalen Formen beobachtet, die sich kaum noch von *Pityrosporum ovale*-Zellen unterscheiden (Randjandiche 1976). Damit verliert sich auch das Merkmal der schmalbasigen Sprossung, die in Relation zum dann schlankeren Zelleib breitbasig erscheint [70, 71].

Die instabilen Erscheinungsformen [Randjandiche 1976] ließen Salkin und Gordon 1977 vermuten, daß es sich um ein und denselben Pilz handele, der verschiedene Stadien innerhalb eines Zyklus durchläuft [70, 71].

Untersuchungen von Dorn [19] zur Formstabilität bzw. -variabilität von *Pityrospora* durch Erfassung eines mathematischen Formparameters konnten die Transformation bestätigen; allerdings waren die Veränderungen nährbodenabhängig und die Formänderung der Hefezellen reversibel. Die Variationsbreite der Hefezellmorphologie bei *Pityrosporum orbiculare* war zwar um einen „runden“ Mittelpunkt zentriert als bei *Pityrosporum ovale*, ermöglicht aber im aktuellen Querschnitt einer beliebigen *Pityrosporum*-Hefezellpopulation keine Spezies-Definition [30] auf der morphologischen Basis der Hefezellform.

Dorn gab zwar zu bedenken, daß die Variationsbreite, die auf künstlichen Nährböden auftritt, nicht unbedingt mit der gleichen Variabilität in der Natur kongruent gehen muß, da es hier eine Art formstabilisierender Selektion geben mag [12], sieht aber beide Hefen, die makroskopisch und ultrastrukturell identisch sind und deren kulturelle Bedürfnisse und physiologische Leistungen sich weitgehend entsprechen, als identische Spezies an, deren jeweilige Erscheinungsform in vivo von Wirtsbedingungen bestimmt sein könnte.

3. Vorkommen von *Pityrospora*

3.1 Lokalisation

Natürlicher Standort für *Pityrosporum ovale* und *Pityrosporum orbiculare* ist die Haut des Menschen mit Bevorzugung der besonders talgdrüsenreichen Gebiete [63]. In fleckförmiger, inhomogener Verteilung findet man sie am häufigsten im Bereich des behaarten Kopfes und zentrofazial im Bereich der Nasenflügel, in geringer Anzahl am Stamm, deutlich weniger an den Armen und der Genitoanalregion. Einzelne Hefezellen können aber letztlich in jeder anderen Körperregion nachgewiesen werden [72].

Die Hefen besiedeln die Haut in den allerobersten Zellagen der Hornschicht und sind intra- und extrazellulär gelegen [90]. *Pityrosporum orbiculare*, häufiger als *Pityrosporum ovale*, ist auch im Hornzellgerüst des Talgdrüsenfollikels nahe der Follikelöffnung zu finden [45, 68, 95].

Pityrosporum ovale ist bei fast allen Menschen, *Pityrosporum orbiculare* weniger häufig, Bestandteil der normalen Mikroflora [50, 63], oft kommen beide Hefen nebeneinander als Mischpopulation vor [27].

Nach Roberts [72] beherbergen 97% aller untersuchten Personen *Pityrosporum ovale* und 74% *Pityrosporum orbiculare* am behaarten Kopf, 92% beide Hefe am Stamm. Am Kapillitium dominiert zahlenmäßig *Pityrosporum ovale*, am Stamm *Pityrosporum orbiculare*. Bei Männern und Frauen ist die Dichte der Hefekolonisation gleich, von Mensch zu Mensch jedoch stark unterschiedlich [61, 63, 72].

Pityrosporum pachydermatis ist normaler Bestandteil der kutanen Mikroflora von Säugetieren, z. B. von Hunden und Katzen (Sinha et al. 1973) [82], bei denen er bei Otitis externa fakultativ pathogene Bedeutung hat. (Baxter und Lawler 1972 [6]).

Beim Menschen kommt *Pityrosporum pachydermatis* praktisch nicht vor, ist jedoch in einzelnen Berichten als Erreger einer Tränengangsentzündung beschrieben worden [78].

3.2 Lebensbedingungen und bestimmende Faktoren für die Dichte der Hefebesiedlung

Das Wachstumsoptimum liegt für *Pityrosporum ovale* und *Pityrosporum orbiculare* im physiologischen pH-Bereich an den Standorten der *Pityrospora* von 5,6–5,8 [63]. Das Wachstum ist auch temperaturabhängig. Temperaturen bis ca. 40°C werden toleriert, bei Zimmertemperatur ist es eingeschränkt. Als optimale Temperatur haben einige Untersucher 29–33°C ermittelt (Caprilli, 1973 [13], Nazzaro Porro [60]), andere 37°C (Slooff, 1971 [83]).

Pityrospora sind gegenüber anderen Hefen durch einen besonderen Lipidstoffwechsel gekennzeichnet. Beide Hefen, *Pityrosporum orbiculare* und *Pityrosporum ovale*, benötigen Fettsäuren mit einer Kohlenstoffkette von mehr als zehn Atomen, vor allem Myristin- (C14) und Palmitinsäure (C16) als essentielle Wuchsstoffe und können verschiedene Lipide als ausschließliche Kohlenstoffquelle nutzen [60, 71, 91].

Die Dichte der Besiedlung der Haut mit *Pityrospora* scheint quantitativ mit der Talgproduktion korreliert zu sein. Sehr hohe Keimzahlen können bei Personen, die an Erkrankungen des seborrhischen Formenkreises wie dem seborrhischen Ekzem oder der Akne vulgaris leiden, nachgewiesen werden (Marples und McGinley, 1972 [50]), sehr niedrige bei Personen mit trockener Haut (Martin-Scott 1952 [53]). Andererseits wies Noble [62] 1981 daraufhin, daß bei Säuglingen und Kleinkindern trotz physiologisch minimaler Talgproduktion in 56% der Fälle *Pityrosporum orbiculare*, in 8% *Pityrosporum ovale* und in 21% beide Hefen gefunden wurden. Zur Pubertät hin nehmen die Keimzahlen deutlich zu und bleiben während des gesamten Lebens relativ konstant, um erst in hohem Alter, besonders bei Männern, wieder abzunehmen [22, 63].

Talg scheint ein wichtiger, nicht aber der einzige Wachstumsfaktor für *Pityrospora* zu sein. Gestützt wird diese Annahme durch Untersuchungen bei Schwangeren (Marples 1965 [50]) und postklimakterischen Frauen (Whitlock 1953 [89]), deren Talgproduktion deutlich reduziert ist, ohne daß sich die *Pityrospora*-Besiedlung änderte.

Eine Rolle scheint nach Noble (1981) [63] auch die aktuelle Luftfeuchtigkeit an der Hautoberfläche zu spielen, da sich beim einzelnen Menschen zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten in der gleichen Lokalisation wechselnde Keimdichten ergeben.

Ein weiterer bestimmender Faktor ist der Gehalt an freien Fettsäuren in den Hautoberflächenlipiden. Kurzkettige freie Fettsäuren hemmen die Vermehrung von *Pityrospora*. Sie werden sowohl beim Lipidstoffwechsel der Hefe freigesetzt als auch von lipophilen Bakterien, die normaler Bestandteil der kutanen Mikroflora sind. So sind einerseits für die Dichte der Besiedlung ein autoregulativer Mechanismus der Hefe wie auch über Nährsubstrat-Konkurrenz Interaktionen und ökologische Rückkoppelungen zwischen bakterieller und mykotischer Mikroflora möglich [63, 52].

4. Pathogene Bedeutung

4.1 *Pityrosporum orbiculare*: Erreger der *Pityriasis versicolor*

Beim Übergang aus der saprophytären Phase in die pathogene induziert *Pityrosporum orbiculare* ein definiertes Krankheitsbild, die *Pityriasis versicolor*, eine oberflächliche, nichtentzündliche Pilzkrankung. Die Dichte der Besiedlung mit *Pityrospora*, vorwiegend *Pityrosporum orbiculare*, ist läsional und in erscheinungsfreier Haut größer als bei Normalpersonen [54, 72, 73]. Klinisch manifeste Erscheinungen sind aber ausschließlich an das Vorliegen von *Malassezia-furfur*-Strukturen, das heißt, von plumpen, leicht gekrümmten, $2 \times 10\text{--}40\text{ }\mu\text{m}$ messende Hyphen neben den Hefezellen gebunden. Nur gelegentlich wird *Malassezia furfur* an erscheinungsfreier Haut nachgewiesen [54, 72].

Nach dem gegenwärtigen Wissensstand bestehen keine Zweifel, daß es sich bei *Pityrosporum orbiculare* und *Malassezia furfur* um ein und denselben Pilz in unterschiedlichen Entwicklungsstufen handelt, der saprophytär ausschließlich in der Hefezellform vorliegt, in der parasitären Phase bei *Pityriasis versicolor* dimorphes Verhalten zeigt [4, 74, 75]. Was in vivo die Transformation vom normalen Standortkeim *Pityrosporum orbiculare* zum parasitären Pilz *Malassezia furfur* bewirkt, ist nicht bekannt [63].

Als erregereigentümliche Faktoren werden diskutiert, daß bestimmte Stämme virulenter sein könnten als die üblicherweise die Haut kolonisierenden Hefen [73, 63] oder daß die Ökologie der *Pityrospora*, Gleichgewicht bzw. Ungleichgewicht zwischen *Pityrosporum orbiculare* und *Pityrosporum ovale* oder zwischen Pilz- und Bakterienflora [75] für die Manifestation der *Pityriasis versicolor* entscheidend sein könnte [54].

Malassezia furfur benötigt zur Entwicklung ein feuchtwarmes, mit Lipiden angereichertes Milieu [9]. Entscheidender Faktor für das Manifestwerden der Erkrankung ist daher das Vorliegen eines tropischen Makro- oder Mikroklimas mit hoher Temperatur und hoher Luftfeuchtigkeit an der Hautoberfläche [16].

In den Tropen und Subtropen ist die *Pityriasis versicolor* vermutlich die häufigste Dermatomykose [4]. In gemäßigten Klimazonen ist eine *Hyperhidrosis oleosa*, d.h. starkes Schwitzen bei *Seborrhoe*, der wichtigste pathogenetische Faktor, sei es durch vermehrte Schweißneigung bei vegetativer Dystonie, *Hyperthyreose* oder *Tuberkulose* oder bei Behinderung der Abdunstung der Haut durch Kunstfaserwäsche [36], gehäuften Eincremens der Rumpfhaut oder durch mangelnde Hygiene [9].

Pityriasis versicolor verläuft hochchronisch, unter den entsprechenden Milieubedingungen sind Exazerbationen und Remissionen jederzeit möglich.

Pityriasis versicolor kommt hauptsächlich in der Altersgruppe von 16 bis 40 Jahren vor, in gemäßigten Klimazonen liegt der Erkrankungsgipfel zwischen dem 20. und 25. Lebensjahr, in tropischem Klima zwischen dem 12. und 18. Lebensjahr.

Prädilektionsstellen sind die talgdrüsenreiche Brust- und Rückenmitte mit Ausbreitung seitwärts über den Rumpf, die Schultern und den Nacken.

Der Name *Pityriasis versicolor* gibt zwei charakteristische Symptome dieser Krankheit wieder: die kleieartige Schuppung und das wechselnde Kolorit (Willan, 1801 [92]). Klinisch ist sie durch meist zahlreiche, rundliche, scharf begrenzte, hyperpigmentierte, milchkaffeefarbene, Flecken gekennzeichnet. Bei Angehörigen dunkelhäutiger Rassen finden sich daneben primär hypopigmentierte Läsionen, bei heller Komplexion tritt „*versicolore*“, pseudoleukodermische Tönung der Herde, erst sekundär nach Sonnenexposition und Bräunung der umgebenden Haut auf [4, 26].

Die Primäreffloreszenz ist eine punktförmige, ein bis zwei Millimeter große, oft follikulär gebundene *Macula*, aus der linsen- bis pfennigstückgroße Flecken entstehen, die zu großflächigen, landkartenartigen Herden zusammenfließen können.

Die Oberfläche der pilzbefallenen Haut ist glatt oder schilfert pityriasiform; diese feine kleieförmige Schuppung wird besonders deutlich, wenn man mit einem Holzspatel über einen Herd streicht und stellt das diagnostisch kennzeichnende „Hobelspanphänomen“ dar [9].

Die Hauterscheinungen sind kosmetisch störend, verursachen jedoch üblicherweise keine Beschwerden, selten wird geringer Juckreiz angegeben. Unbehandelt ist der Verlauf hochchronisch, aber auch nach erfolgreicher Therapie sind kurzfristige Rezidive die Regel.

4.2 Pityrosporum ovale bei Kopfschuppen (Pityriasis simplex capillitii)

Kopfschuppen sind das sichtbare Äquivalent einer erhöhten epidermalen Erneuerungsrate. Die Zellen strömen so schnell zur Oberfläche, daß zu vollständiger Keratinisierung nicht genügend Zeit bleibt (Braun-Falco, Heilgemeir [8]). Die Durchwanderungszeit einzelner Zellen durch die lebende Epidermis ist mit etwa nur 3 Tagen stark verkürzt. Auch die Hornschicht wird beschleunigt erneuert. Während die normale Durchwanderungszeit einzelner Zellen etwa 8 Tage beansprucht, ist auch sie auf 3 bis 4 Tage verkürzt (Plewig, Kligman [1, 64]).

Zellkinetisch ist die vermehrte Schuppenbildung demnach durch zwei Faktoren begründet: eine gesteigerte Epidermopoese sowie eine qualitative und quantitative Störung in der Keratinisierung (Plewig, Kligman [64]).

Die Hornzellenausählung [93] ermöglicht quantitative Aussagen und zeigte, daß der Schweregrad der Kopfschuppenerkrankung der Anzahl der ablösbaren Hornzellen proportional ist. So lassen sich von der Stirn 62 000 Zellen pro cm², von der normalen Kopfhaut 400 000 Zellen pro cm² und von schuppentragender Kopfhaut 700 000 bis 1 000 000 Zellen pro cm² entfernen [65].

Die Ursache dieser chronischen, klinisch nicht entzündlichen Schuppung an der Kopfhaut [1] ist bis heute nicht geklärt. Neben erblichen und konstitutionellen Faktoren, Allgemeinerkrankungen, allergischen Reaktionen und bakterieller Verursachung wird vor allem *Pityrosporum ovale* als ätiopathogenetischer Faktor diskutiert. Noble und Sommerville wiesen 1974 auf einen möglichen kausalen Zusammenhang zwischen *Pityrosporum ovale* und Kopfschuppen, Seborrhoe, Akne und Follikulitis hin [62].

Nach McGinley et al. [55] ist die Keimzahl der *Pityrospora* bei Patienten mit Kopfschuppenerkrankung meist doppelt so dicht wie bei gesunden Kontrollpersonen (900 000 Keime pro cm² im Vergleich zu 500 000 Keime pro cm²). Die Hefen machen bei *Pityriasis simplex capillitii* 74 % der gesamten Mikroflora schuppentragender Kopfhaut aus, aber nur 46 % der Mikroflora gesunder Kopfhaut [55].

Gosse und Vanderwyk [31] supprimierten mit einem Nystatin-Neomycin-Lokaltherapeutikum die gesamte Mikroflora und erreichten damit 63%ige Reduktion der Kopfschuppenbildung bei *Pityriasis simplex capillitii*. Rekolonisation des behaarten Kopfs mit einem Nystatin-resistenten Stamm von *Pityrosporum ovale* unter Fortsetzung der antibiotischen Lokaltherapie ergab einen durchschnittlichen Anstieg der Kopfschuppenbildung um 88 %.

Diese Ergebnisse scheinen auf eine ätiologische Rolle von *Pityrosporum ovale* hinzudeuten.

In anderen Untersuchungen ließ sich die ätiopathogenetische Verknüpfung nicht bestätigen [1, 43, 55]. In quantitativen Untersuchungen von Leyden et al. [43] war zum Beispiel auch nach sechswöchiger antimykotischer Lokaltherapie mit Amphotericin B in wäßriger Lösung keine Rückbildung der Schuppung festzustellen, obwohl das Wachstum von *Pityrosporum ovale* wirksam gehemmt war. Leyden et al. (1976) interpretierten die Tatsache, daß man bei *Pityriasis simplex capillitii* *Pityrosporum ovale* in größerer Anzahl finden könne als bei Kontrollpersonen, nicht als Ursache der Erkrankung, sondern als deren Folge.

Troller [84] vermutete 1971, daß die durch den Stoffwechsel der Hefen aus Triglyceriden des Talgs freigesetzten kurzkettigen Fettsäuren irritierend wirken und so zur vermehrten Kopfschuppung beitragen.

5. Problemstellung

Einerseits sind *Pityrosporum orbiculare* und *Pityrosporum ovale* normale Bestandteile der Mikroflora der menschlichen Haut [25], andererseits ist *Pityrosporum orbiculare* als *Malassezia furfur* Ursache der Pityriasis versicolor [27, 28, 63, 72] und wird *Pityrosporum ovale* als Erreger „dysseborrhoidischer Zustände“ (Marchionini, 1939 [49]) oder der Pityriasis simplex capillitii [2, 47, 79] interpretiert oder es wird der Hefe in Zusammenwirken mit Bakterien der Hautflora wesentliche Beteiligung an Auslösung und Unterhaltung der Krankheitserscheinungen zugewiesen [44, 45, 49]. Während die nosologische Bedeutung von *Pityrosporum orbiculare* weitgehend geklärt ist, steht die pathogene Bedeutung von *Pityrosporum ovale* weiter zur Diskussion.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, das zahlenmäßige Verhalten von *Pityrospora* und Korneozyten zu erfassen und der Zusammenhangsfrage zwischen mikrobieller Besiedelung und Schuppenbildung nachzugehen.

6. Untersuchungen

6.1 Verhalten der Zahl der Pityrospora, koagulasenegativen Staphylokokken und der Korneozyten bei der Therapie mit einer Teer-Schwefel-Haartinktur

6.1.1 Die Detergens-Waschmethode in der Prüfung von Haarwässern

Es wurde die Eignung der Detergens-Waschmethode [56, 93] zu quantitativen Untersuchungen der Wirkung einer Teer-Schwefel-Haartinktur auf

1. Korneozytenzahl
2. Bakterienbesiedlung
3. Pityrosporumbesiedlung

an der Kopfhaut geprüft.

Das mit dieser Methode gewonnene Material erlaubt durch Korneozytenzählung [56, 65], Auszählung von Bakterien und Pityrospora eine objektive Quantifizierung von Mikroflora und Kopfschuppen. Da der Schweregrad der Kopfschuppung der Anzahl der ablösbaren Hornzellen proportional ist, können exakte Aussagen über Schweregrad und Verlaufsform von Kopfschuppenerkrankungen [65] und therapeutischen Einflüssen gemacht werden.

Darüber hinaus kann der Zusammenhang zwischen mikrobieller Besiedlung der Hornzellen und Desquamationsrate geprüft werden.

6.1.2 Die Zusammensetzung des Haarwassers Alpecin Spezial® nach Prospektangabe der Firma [32]:

Isopropylalkohol 50%
Teerfraktion
Schwefel
Salizylsäure
Thymol
Chinin
Vitamine
Hormonkomplex (Nebennierenrindenextrakt)
Östradiolbenzoat

6.1.3 Krankengut und Methoden

23 Probanden im Alter von 26 bis 85 Jahren, 5 Frauen und 18 Männer, mit verschiedenen klinischen Schweregraden von Schuppenbildung nahmen an den Untersuchungen teil. Während eines vierwöchigen Behandlungszeitraumes wurde einmal täglich Alpecin Spezial®-Haarwasser angewandt.

Klinische Beurteilung und Materialentnahme erfolgte jeweils sieben Tage nach Haarwäsche mit dem Shampoo Alpecin Spezial®.

Die verschiedenen Prüfparameter wurden kontrolliert:

- | | |
|---|-------------------|
| 1. Vor Beginn der Behandlung | (1. Untersuchung) |
| 2. Nach zweiwöchiger Behandlung | (2. Untersuchung) |
| 3. Nach vierwöchiger Behandlung | (3. Untersuchung) |
| 4. Zwei Wochen nach Abschluß der Behandlung | (4. Untersuchung) |

Die klinische Beurteilung erfaßte die Schuppenbildung, Rötung der Kopfhaut und – nach Angaben der Patienten – den Juckreiz. Die mit der Detergens-Waschmethode gewonnene Waschlösung wurde zur Zählung der Korneozyten nach der Hornzellenausählmethode, der koagulasen negativen Staphylokokken und der Pityrospora verwendet.

Die Auszählung der Hefen erfolgte mittels der luftgetrockneten und PAS-gefärbten Nativpräparate bei 400facher Vergrößerung. Sprossende Hefezellen wurden als Einzeleinheit berücksichtigt, ebenso wie nicht differenzierbare Zellagglomerate oder gelegentlich vorkommende Hyphen. Wegen nicht abzugrenzender Übergangsformen wurden *Pityrosporum ovale* und *Pityrosporum orbiculare* nicht unterschieden.

6.1.4 Ergebnisse

6.1.4.1 Klinische Beurteilung der Schuppenbildung

Nach zweiwöchiger Behandlung war die Schuppenbildung bei 14 von 21 Patienten zurückgegangen, nach vierwöchiger Behandlung bei 15 von 21. Zwei Wochen nach Abschluß der Behandlung war die Schuppenbildung bei 15 von 20 Patienten geringer als bei Therapiebeginn (s. Abb. 1)

6.1.4.2 Korneozytenzählung (Tab. 1)

Nach zweiwöchiger Behandlung wurde bei 10 Patienten ein Abfall der Korneozytenzahl registriert, nach vierwöchiger Behandlung bei 18 von 21 Patienten.

Nach Beendigung der Behandlung und dem behandlungsfreien Intervall lagen die Korneozytenzahlen noch bei 19 von 20 Patienten erheblich unter den Ausgangswerten.

Bei 14 dieser Patienten war die Korneozytenzahl im behandlungsfreien Intervall, verglichen mit den Werten bei Behandlungsende, sogar weiter zurückgegangen.

6.1.4.3 Bakteriologische Untersuchung: Staphylokokken (Tab. 3)

Am ersten Untersuchungstag fanden sich Keimzahlen von 263 Staphylokokken pro cm² Kopfhautoberfläche als niedrigster und 2 518 421 Staphylokokken als höchster Wert. Der statistische Mittelwert lag bei 436 137 Keimen/cm².

Abb. 1. Klinische Beurteilung des Schweregrades der Kopfschuppung vor, während und nach der Anwendung einer Teer-Schwefel-Haartinktur bei 23 Patienten

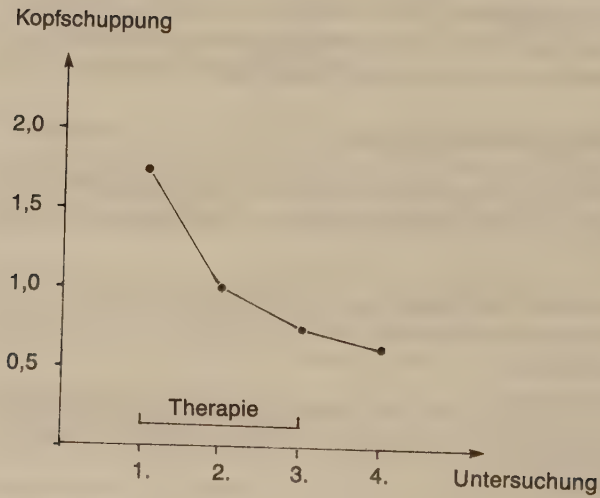


Tabelle 1: Zahl der Korneozyten pro cm² Kopfhautoberfläche

Untersuchung	1.	2.	3.	4.
Pat. 1	528.947	406.580	331.580	257.895
Pat. 2	203.947	327.630	181.580	150.000
Pat. 3	246.052	378.940	223.680	73.684
Pat. 4	143.421	305.263	92.100	100.000
Pat. 5	447.368	750.000	288.160	147.370
Pat. 6	571.052	281.580	363.160	139.480
Pat. 7	152.631	302.600	281.580	— — —
Pat. 8	419.736	326.315	197.340	118.420
Pat. 9	337.499	344.740	142.100	157.900
Pat. 10	262.500	— — —	— — —	— — —
Pat. 11	598.026	360.530	138.160	42.110
Pat. 12	311.841	573.680	213.160	121.053
Pat. 13	214.473	200.000	181.580	142.105
Pat. 14	330.265	181.580	247.370	47.370
Pat. 15	305.262	194.740	176.315	236.840
Pat. 16	207.895	139.470	78.950	134.210
Pat. 17	173.690	— — —	— — —	— — —
Pat. 18	203.289	381.580	128.950	81.580
Pat. 19	231.580	213.160	347.370	92.105
Pat. 20	261.739	292.100	115.790	139.480
Pat. 21	303.950	386.840	215.790	373.680
Pat. 22	101.450	152.630	115.790	63.160
Pat. 23	582.240	263.160	157.890	92.105
Mittelwert	327.501	323.025	196.840	135.527
Mittelwert in %	100	98,63	60,10	41,35

Tabelle 2: Zahl der Pityrosporum-Hefen pro cm² Kopfhautoberfläche

Untersuchung	1.	2.	3.	4.
Pat. 1	484.000	170.000	4.000	5.019.000
Pat. 2	310.000	52.000	4.000	914.000
Pat. 3	264.000	115.000	11.000	18.000
Pat. 4	162.000	83.000	7.000	74.000
Pat. 5	557.000	1.937.000	747.000	5.229.000
Pat. 6	6.824.000	434.000	94.000	5.632.000
Pat. 7	2.008.000	228.000	248.000	— —
Pat. 8	2.890.000	187.000	741.000	2.004.000
Pat. 9	2.911.000	271.000	9.000	505.000
Pat. 10	1.760.000	— —	— —	— —
Pat. 11	5.754.000	173.000	1.600	3.874.000
Pat. 12	1.265.000	38.000	1.600	35.000
Pat. 13	68.000	51.000	73.000	94.000
Pat. 14	2.044.000	170.000	615.000	1.357.000
Pat. 15	177.000	9.000	867.000	1.127.000
Pat. 16	648.000	93.000	167.000	1.209.000
Pat. 17	1.059.000	— —	— —	— —
Pat. 18	393.000	408.000	52.000	503.000
Pat. 19	244.000	83.000	83.000	1.131.000
Pat. 20	1.522.000	129.000	66.000	4.912.000
Pat. 21	366.000	76.000	78.000	544.000
Pat. 22	1.231.000	376.000	211.000	1.779.000
Pat. 23	974.000	76.000	66.000	1.084.000
Mittelwert	1.454.400	246.550	194.910	1.852.200
Mittelwert in %	100	16,95	13,40	127,35

Tabelle 3: Zahl der koagulase-negativen Staphylokokken pro cm² Kopfhautoberfläche

Untersuchung	1.	2.	3.	4.
Pat. 1	69.684	1.111	29.494	6.156
Pat. 2	947	50	50	158
Pat. 3	3.105	105	526	611
Pat. 4	263	50	316	16.474
Pat. 5	7.684	51.053	28.947	1.410.526
Pat. 6	2.518.421	12.157	1.500	193.684
Pat. 7	45.526	474	2.342	— — —
Pat. 8	536.842	9.368	54.947	87.105
Pat. 9	2.386.842	4.105	14.895	1.078.947
Pat. 10	3.355.263	— — —	— — —	— — —
Pat. 11	338.158	630	474	544.474
Pat. 12	723.684	105	2.474	384
Pat. 13	5.342	2.342	27.316	4.842
Pat. 14	1.278.947	12.053	17.736	74.737
Pat. 15	7.579	2.263	24.053	1.947
Pat. 16	72.105	789	4.053	24.579
Pat. 17	219.474	— — —	— — —	— — —
Pat. 18	34.211	18.263	28.894	1.080.210
Pat. 19	151.053	16.053	10.000	103.684
Pat. 20	23.316	1.842	2.947	452.632
Pat. 21	61.053	2.353	3.053	10.158
Pat. 22	— — —	146.316	5.053	93.684
Pat. 23	67.368	2.863	1.789	95.789
Mittelwert	436.137	7.240	13.340	273.216
Mittelwert in %	100	1,66	3,06	62,64

Bei der zweiten Untersuchung war die Keimdichte bei 18 der 19 Probanden erheblich verringert, sie lag jetzt zwischen 50 und 51 053 Keimen/cm². Zwischen der zweiten und dritten Untersuchung ist statistisch kein Unterschied faßbar. Nach dem therapiefreien Intervall von 2 Wochen wurde bei 15 von 19 Probanden ein Anstieg der Keimdichte festgestellt, die sich mit einem Mittelwert von 273 216 Keimen/cm² dem Ausgangswert näherte.

6.1.4.4 Mykologische Untersuchung: Pityrospora (Tab. 2)

An allen Untersuchungstagen wurde eine außerordentlich große individuelle Schwankungsbreite der Hefebesiedlung gefunden.

Vor der Behandlung fanden sich 68 000 Pityrospora pro cm² Kopfhautoberfläche als niedrigster und 6 824 000 als höchster Wert. Der Mittelwert lag bei 1 450 000 Keimen/cm². Nach zweiwöchiger Behandlung kam es zu einer deutlichen Reduktion der Pityrosporum-Besiedlung der Kopfhaut.

Die Fortsetzung der Behandlung verstärkte diesen Effekt.

Zwei Wochen nach Absetzen des Haarwassers war die Kopfhaut wieder im ursprünglichen Maß mit Pityrosporum besiedelt. Numerisch übertrifft der Mittelwert bei der vierten Untersuchung den Ausgangswert sogar um 21 %.

6.1.5 Besprechung der Ergebnisse

Das Maß der Pityrosporumbesiedlung der Kopfhaut verhielt sich an den verschiedenen Untersuchungstagen ähnlich wie die aerobe Bakterienflora. Mit der Detergens-Waschmethode wurde an allen Untersuchungstagen eine außerordentlich große individuelle Schwankungsbreite der Staphylokokken- und Hefebesiedlung gefunden.

Bereits nach zweiwöchiger täglicher Anwendung des Haarwassers konnte eine signifikante Abnahme der Zahl der Staphylokokken festgestellt werden (Tab. 3). Die vierwöchige Behandlung erbrachte demgegenüber keine weitere statistisch faßbare Reduktion der Keimzahlen. Zwei Wochen nach der Behandlung wurde ein signifikanter Anstieg der Keimdichte festgestellt. Der für die Reduktion der aeroben Bakterienflora auf der Kopfhaut verantwortliche Bestandteil des Haarwassers ist wahrscheinlich Isopropylalkohol 50%. Ein weiteres wirksames Agens dürfte die Salizylsäure sein.

Abb. 2. Vergleich des klinischen Schweregrads der Kopfschuppung, der Zahl der Korneozyten, Pityrospora und Staphylokokken vor, während und nach der Therapie mit einer Teer-Schwefel-Haartinktur.

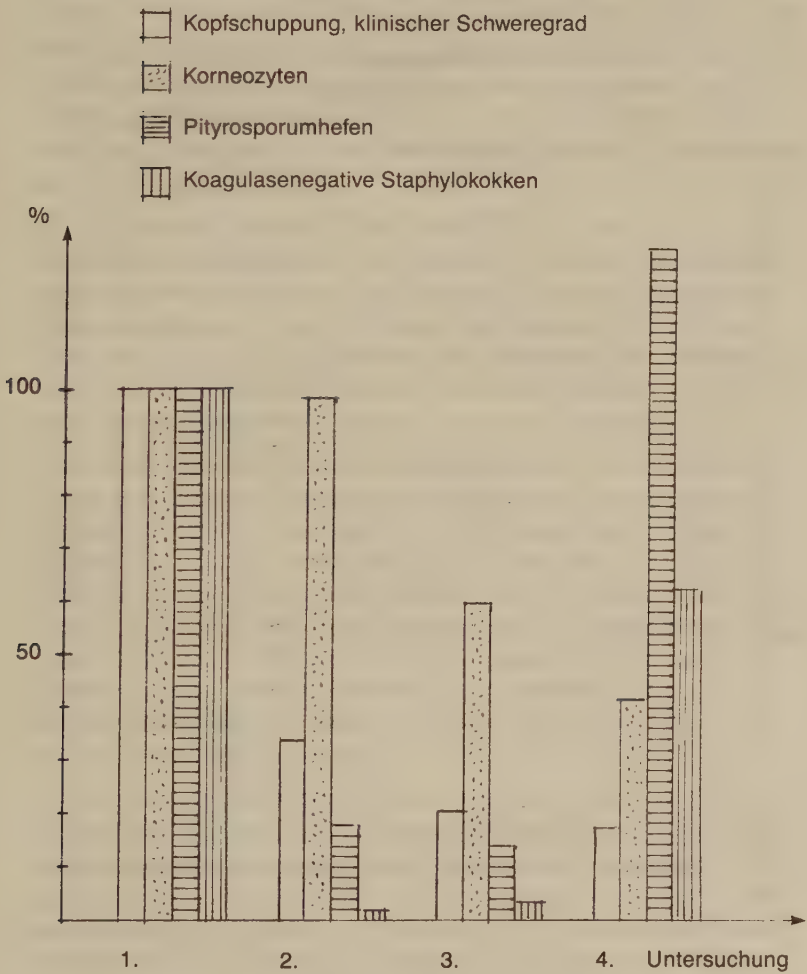
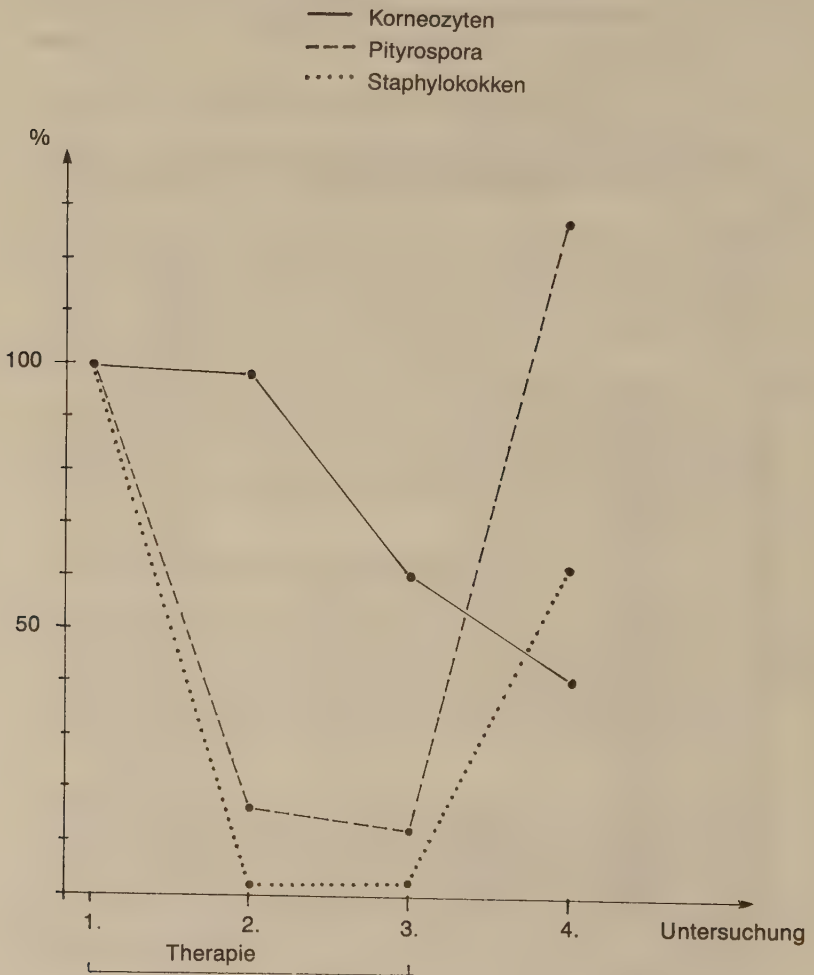


Abb. 3. Zahl der Korneozyten, Pityrospora und Staphylokokken vor, während und nach der Therapie mit einer Teer-Schwefel-Haartinktur.



Auch bei der *Pityrosporum*-besiedlung kam es nach zwei Wochen Behandlung zu einer deutlichen Reduktion (Tab. 2). Die Fortsetzung der Behandlung über weitere zwei Wochen verstärkte diesen Effekt, allerdings ohne weitere Signifikanz. Zwei Wochen nach Absetzen des Haarwassers war die Kopfhaut wieder in ursprünglichem Maß mit *Pityrosporum* besiedelt.

Während eine zweiwöchige tägliche Anwendung des Haarwassers nicht zu einer signifikanten Abnahme der Hornzellen führt, ist der Effekt nach vierwöchiger Behandlung signifikant (Tab. 1). Eine weitere Reduktion der Korneozyten konnte zusätzlich nach zweiwöchigem behandlungsfreiem Intervall gesichert werden.

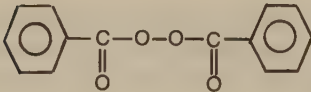
Von besonderem Interesse ist ein Vergleich des Verhaltens der Zahl von Korneozyten und Keimen (Abb. 2 u. 3). Bereits nach zweiwöchiger Behandlung nimmt die Mikroflora der Kopfhaut zahlenmäßig deutlich ab, im Gegensatz zu der Korneozytenzahl. Ein statistischer deutlicher Abfall der Korneozytenmenge wurde erst zwei Wochen später beobachtet. Nach zweiwöchigem behandlungsfreiem Intervall kehrt die Mikroflora auf die Ausgangswerte zurück, während die Zahl der Korneozyten weiter abnimmt.

Das zahlenmäßige Verhalten der Korneozyten scheint dem der Mikroflora nachzuhinken. Weitere Untersuchungen bestätigen diese Tendenz. Bei der Untersuchung von 10 Probanden – sechs Wochen nach Abschluß der Behandlung – konnte ein deutlicher Wiederanstieg der Korneozytenzahl registriert werden. Daraus kann gefolgert werden, daß die Dichte der Bakterien- und Pilzbesiedlung an der Kopfhaut nicht unmittelbar abhängig ist von der Zahl der sich abschilfernden Hornzellen. Ob die Reduktion der Korneozyten durch die Verminderung der Mikroflora ätiologisch ist, erscheint zweifelhaft, kann aber auf Grund der Ergebnisse dieser Untersuchung nicht entschieden werden.

Als wirksames Behandlungsprinzip des Haarwassers kommen folgende Möglichkeiten bei Kopfschuppung in Betracht: Eine Rückbildung der Entzündung führt zu einer Abnahme der Schuppung als unspezifische Reaktion der Epidermis. Dem Gehalt an Salizylsäure kommt sicher Bedeutung zu. Die gute abschuppende oder keratolytische Wirkung der Salizylsäure ist bekannt; sie wird vermutlich durch einen Angriffspunkt an der interzellulären Kittsubstanz der Hornschicht hervorgerufen [33, 94].

6.2 Verhalten der Zahl der Pityrospora und der Zahl und Größe der Korneozyten unter Benzoylperoxid

6.2.1 Benzoylperoxid [24]



Benzoylperoxid wird durch Oxydation aus Benzoesäure gewonnen. In der Aknetherapie wird es als schälendes und komedonenlösendes Medikament mit antimikrobiellem Effekt eingesetzt. Bei Kontakt mit der Haut, beziehungsweise bei Anwesenheit von Wasser, kommt es zur Freisetzung von naszierendem Sauerstoff unter Wiederbildung der Benzoesäure. Diese dürfte über eine Auflösung der interzellulären Verkittung der Hornzellschicht einen keratolytischen Effekt hervorrufen [33, 94]. Rasterelektronenoptische Untersuchungen lassen die Bildung großflächig abgehobener, aus mehreren Korneozyten bestehenden, Lamellen erkennen (Fanta [24]).

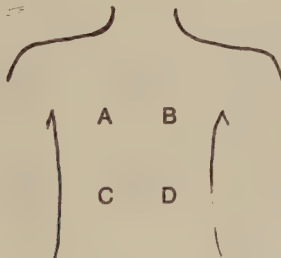
Neben einer Reduktion der Talgproduktion wurde bei Untersuchungen der Hautoberflächenlipide sowohl eine Abnahme des Gesamtfettwertes als auch des prozentuellen Anteils der Triglyzeride und freien Fettsäuren festgestellt (Fanta [24]). Dies weist auf eine bakterio- und sebostatische Wirkung hin.

6.2.2 Patientengut und Methoden

Während eines 19tägigen Behandlungszeitraumes wurde bei 10 Probanden, 5 männlichen und 5 weiblichen, 0,5 ml 5%iges und 10%iges Benzoylperoxid jeweils auf ein 10 × 10 cm großes Feld auf dem Rücken oberhalb der Gürtellinie appliziert. Auf ein Feld auf dem rechten Schulterblatt wurde ein Placebo (Lösungsmittel) aufgebracht, ein weiteres auf dem linken Schulterblatt blieb unbehandelt.

Von diesen Feldern wurden am 1. (Behandlungsbeginn), 3., 5., 15., 19. (Behandlungsende) und 26. Tag Korneozyten abgenommen und deren Zahl und Größe sowie die Zahl der Pityrospora bestimmt.

- | | | |
|---|----------------------|---------------------------------|
| A | Leerfeld unbehandelt | Schulterblatt links |
| B | Placebo | Schulterblatt rechts |
| C | Benzoylperoxid 10%ig | oberhalb der Gürtellinie links |
| D | Benzoylperoxid 5%ig | oberhalb der Gürtellinie rechts |



6.2.3 Ergebnisse

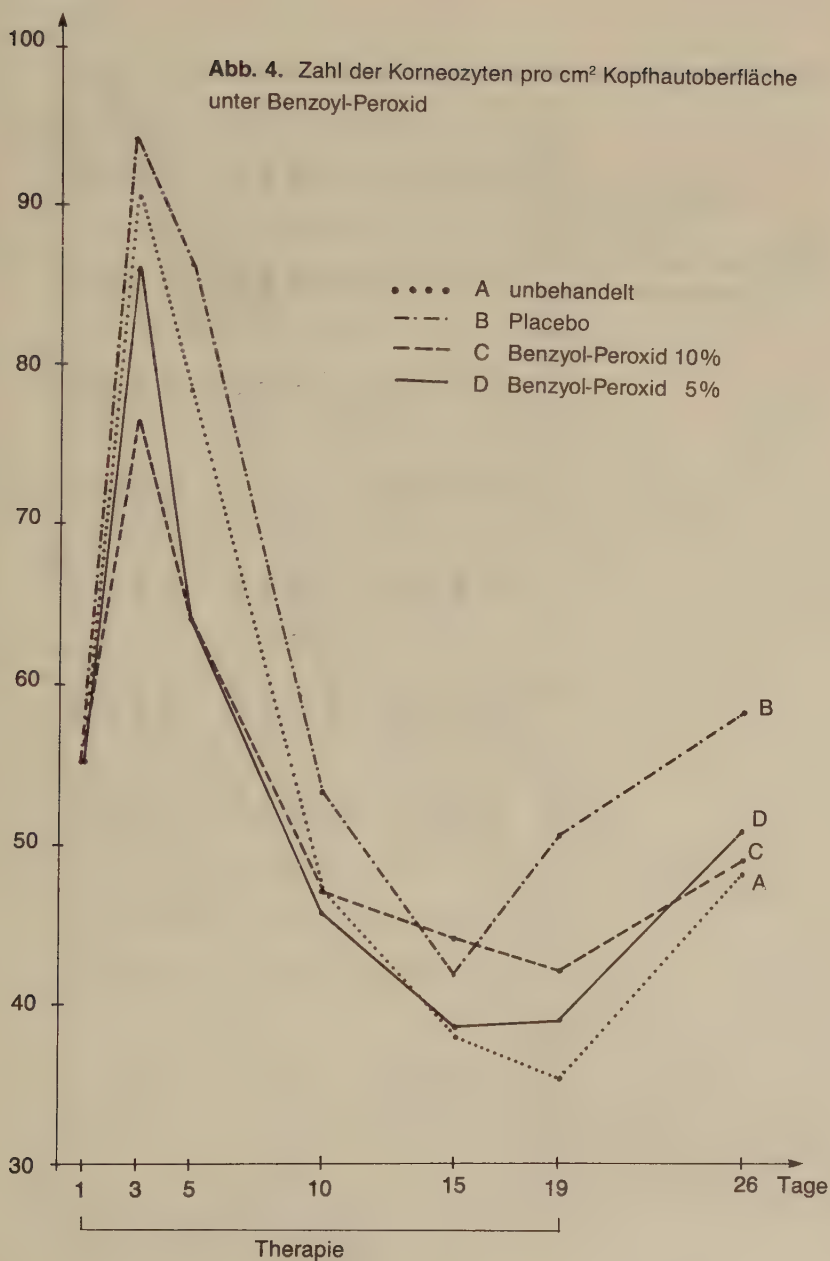
6.2.3.1 Korneozytenzahl

Tabelle 4

A unbehandelt
B Placebo
C BP-Gel 10%
D BP-Gel 5%

Korneozytenzahl/T Gesamtwerte	Feld	1. Tag	3. Tag	5. Tag	10. Tag	15. Tag	19. Tag	26. Tag
♀ 1 - 5	A	306	545	509	219	214	170	264
	B	273	524	522	272	196	211	300
	C	263	414	359	250	165	198	199
	D	264	476	327	192	185	154	201
♂ 6 - 10	A	281	359	276	253	168	185	219
	B	280	413	342	264	222	294	285
	C	301	351	283	221	177	224	290
	D	290	387	316	266	203	241	310
1 - 10	A	587	904	785	472	382	355	483
	B	553	937	864	536	418	505	585
	C	564	765	642	471	342	422	489
	D	554	863	643	458	388	395	511

Zellzahl/T

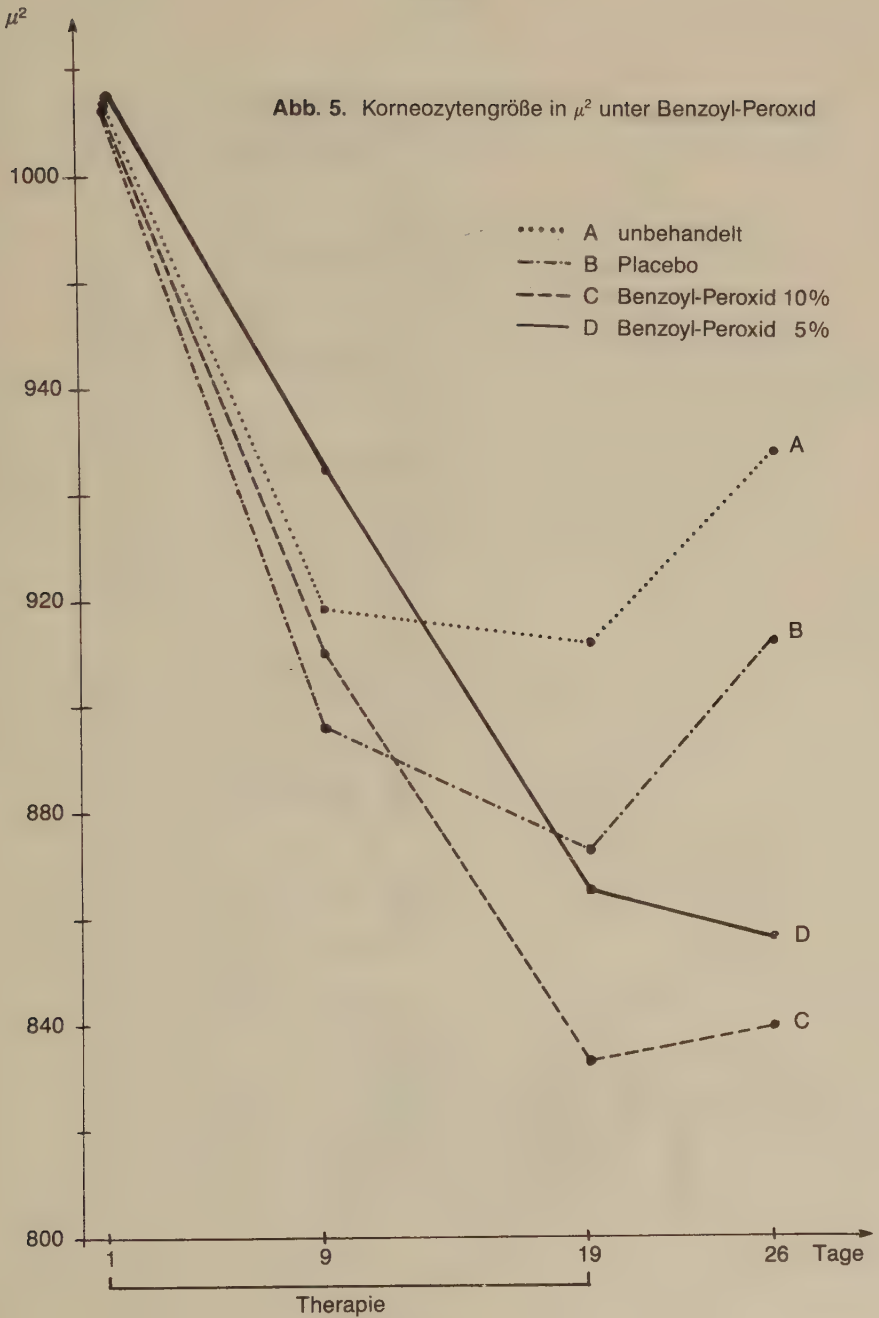


6.2.3.2 Korneozytengröße

Tabelle 5

- A unbehandelt
B Placebo
C BP-Gel 10%
D BP-Gel 5%

Korneozytengröße in μ^2 Mittelwerte	Feld	1. Tag	3. Tag	5. Tag	10. Tag	15. Tag	19. Tag	26. Tag
$\bar{x}$ 1 - 5	A	1030	962	943	903	928	903	917
	B	1001	924	909	887	917	870	860
	C	1001	928	876	902	874	795	799
	D	1014	914	920	928	921	858	843
σ 6 - 10	A	1006	947	918	932	923	922	979
	B	1015	944	906	904	911	873	964
	C	1019	939	955	916	936	869	878
	D	1018	965	1032	961	934	871	869
1 - 10	A	1018	954	931	918	925	912	948
	B	1008	934	907	896	914	871	912
	C	1010	933	915	909	905	832	838
	D	1016	939	976	945	928	865	856



6.2.3.3 Pityrospora

Tabelle 6

- A unbehandelt
- B Placebo
- C BP-Gel 10%
- D BP-Gel 5%

Pityrospora Mittelwerte in %	Feld	1. Tag	3. Tag	5. Tag	10. Tag	15. Tag	19. Tag	26. Tag
	A	100	98	132	126	84	150	45
	B	100	77	76	57	254	75	175
	C	100	90	41	23	13	13	46
	D	100	17	51	10	4	8	50

Abb. 6. Zahl der Pityrospora unter Benzoylperoxid
Mittelwerte in %

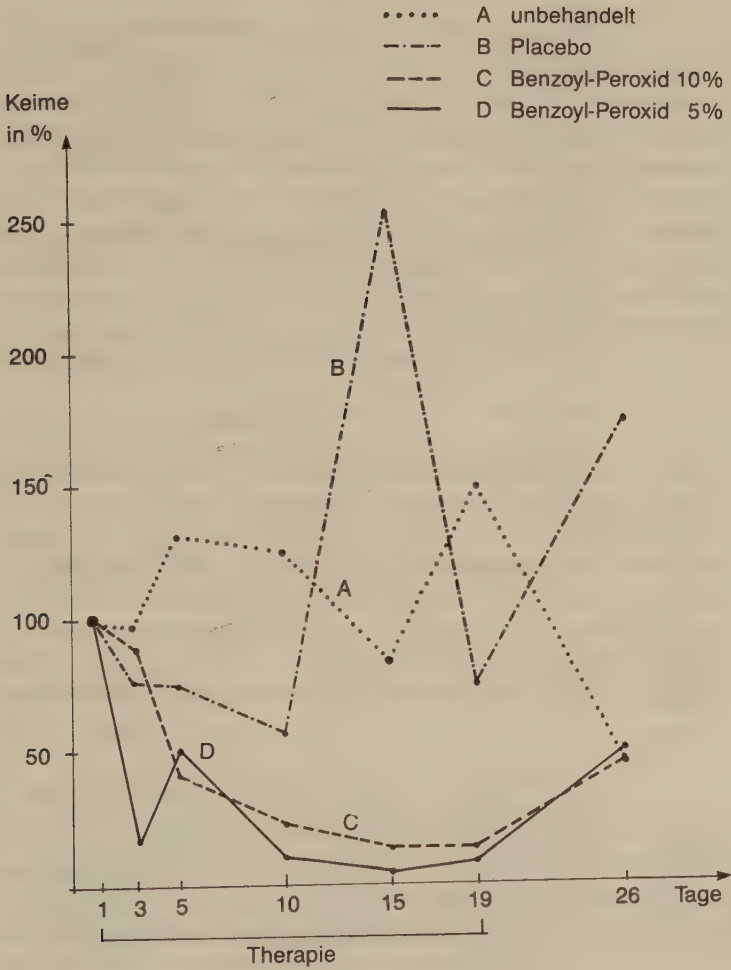


Tabelle 7

A unbehandelt
C BP-Gel 10%
B Placebo
D BP-Gel 5%

Pityrospora Mittelwerte in %	Feld	1. Tag	3. Tag	5. Tag	10. Tag	15. Tag	19. Tag	26. Tag
Das jeweilige Feld x bezogen auf den Aus- gangswert $\bar{x} = 100\%$ am Tag 1	A	100	98	132	126	84	150	45
	B	100	77	76	57	254	75	175
	C	100	90	41	23	13	13	46
	D	100	17	51	10	4	8	50

Korneozyten/T Mittelwerte in %	Feld	1. Tag	3. Tag	5. Tag	10. Tag	15. Tag	19. Tag	26. Tag
Das jeweilige Feld x bezogen auf den Aus- gangswert $\bar{x} = 100\%$ am Tag 1	A	$58,7 \pm 100$	154	133	80	65	60	82
	B	$55,3 \pm 100$	169	156	96	75	91	105
	C	$56,4 \pm 100$	135	113	83	60	74	86
	D	$55,4 \pm 100$	135	116	82	70	71	92

Korneozyten μ^2 Mittelwerte in %	Feld	1. Tag	3. Tag	5. Tag	10. Tag	15. Tag	19. Tag	26. Tag
Das jeweilige Feld x bezogen auf den Aus- gangswert $\bar{x} = 100\%$ am Tag 1	A	100	93,7	91,4	90,1	90,8	89,6	93,1
	B	100	92,6	90,0	88,9	90,7	86,4	98,3
	C	100	90,2	90,6	90,0	89,6	82,4	83,0
	D	100	92,4	96,1	93,0	91,3	85,1	84,2

6.2.4 Besprechung der Ergebnisse

(Tab. 7 und 8 und Abb. 7–10)

6.2.4.1 Korneozytenzahl

Am 3. Tag ist auf allen Feldern ein Anstieg der Korneozytenzahl zu verzeichnen, auf den Feldern C und D geringer als auf A und B. Am 5. Tag haben die Zahlen auf allen Feldern wieder abgenommen, liegen aber noch über den Ausgangswerten. Die Abnahme setzt sich fort bis unter die Ausgangswerte am 10. Tag und weiter am 15. Tag, an dem sie auf Feld A (= unbehandelt) 65% des Ausgangswertes erreicht, auf Feld B (Placebo) 75 %, auf Feld C (BP-Gel 10%) 60%, auf Feld D (BP-Gel 5%) 70%. Am 19. Tag (Behandlungsende) ist die Zahl auf Feld A auf 91 % erhöht, auf Feld C auf 74% und auf Feld D auf 71 %. Am 26. Tag ist auf allen Feldern ein Wiederanstieg zu verzeichnen, bei B über den Ausgangswert.

6.2.4.2 Korneozytengröße

Auf allen Feldern nimmt die Größe der Korneozyten ab bis zum 10. Tag. Am 15. Tag ist eine weitere Abnahme auf den behandelten Felder C und D zu verzeichnen, auf A (unbehandelt) und B (Placebo) ein leichter Wiederanstieg. Am 19. Tag hat die Größe auf allen Feldern wieder abgenommen, stärker auf C und D als auf A und B. Am 26 Tag ist sie auf A wieder angestiegen von 89,6% des Ausgangswertes am 19. Tag auf 93,1%, ebenso auf B von 86,4% am 19. Tag auf 98,3%. Auf Feld C ist die Größe von 82,4% am 19. Tag auf 83% angestiegen, auf Feld D hat sie weiter abgenommen von 85,1 % am 19. Tag auf 84,2%.

6.1.4.3 Pityrospora

Auf dem unbehandelten Feld A nimmt am 3. Tag die Zahl der Pityrospora geringfügig ab, steigt am 5. Tag über den Ausgangswert, ist am 10. Tag wieder abgefallen – liegt aber noch über dem Ausgangswert – fällt am 15. Tag wieder darunter. Am 19. Tag steigt die Zahl auf den bisher höchsten Wert von 150 % des Ausgangswertes und fällt am 26. Tag auf 45 %.

Tabelle 8

Vergleich der Zahl der Pityrospora und der Korneozytenzahl und -größe

Mittelwerte in % des Ausgangswertes $\bar{x}$ = 100% am Tag 1

Feld	1. Tag	3. Tag	5. Tag	10. Tag	15. Tag	19. Tag	26. Tag
A unbehandelt	Pityrospora	98	132	126	84	150	45
	Korneozytenzahl	154	133	80	65	60	82
	Korneozytengröße	93,7	91,4	90,1	90,8	89,6	93,1
B Plazebo	Pityrospora	77	76	57	254	75	175
	Korneozytenzahl	169	156	96	75	91	105
	Korneozytengröße	92,6	90,0	88,9	90,7	86,4	98,3
C BP-Gel 10%	Pityrospora	90	41	23	13	13	46
	Korneozytenzahl	135	113	83	60	74	86
	Korneozytengröße	90,2	90,6	90,0	89,6	82,4	83,0
D BP-Gel 5%	Pityrospora	17	51	10	4	8	50
	Korneozytenzahl	135	116	82	70	71	92
	Korneozytengröße	92,4	96,1	93,0	91,3	85,1	84,2

Abb. 7. Zahl der Pityrospora und der Korneozyten unter Benzoylperoxid
Feld A (unbehandelt)

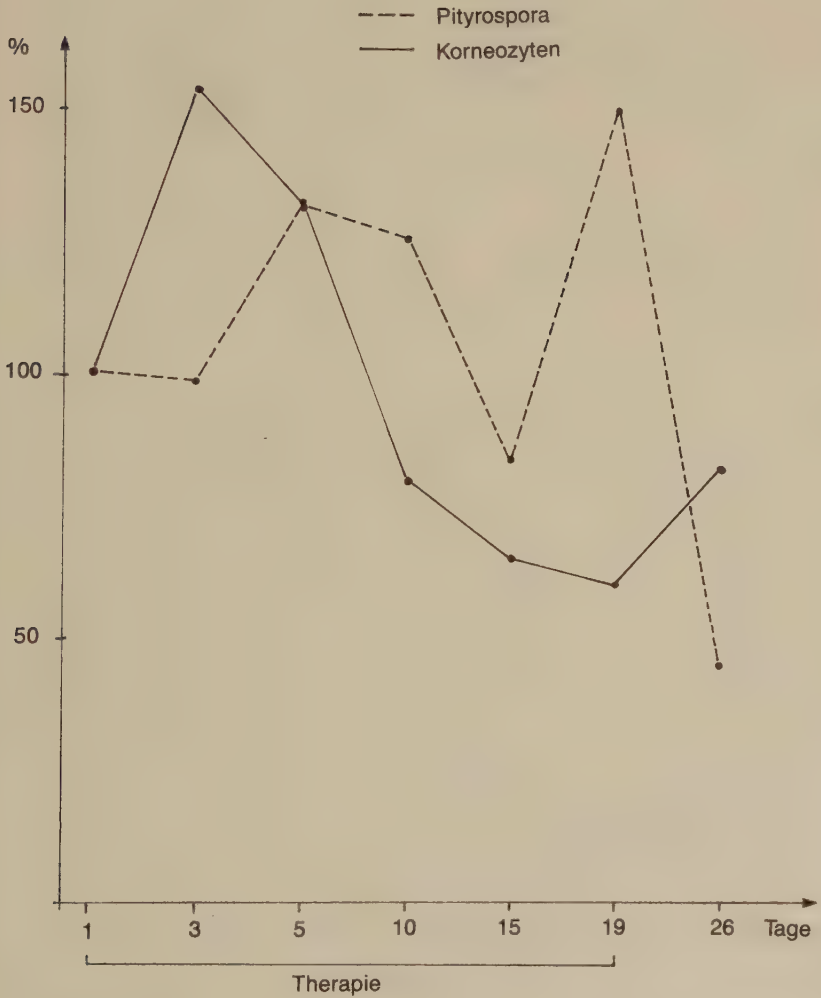


Abb. 8. Zahl der Pityrospora und der Korneozyten unter Benzoylperoxid
Feld B (Placebo)

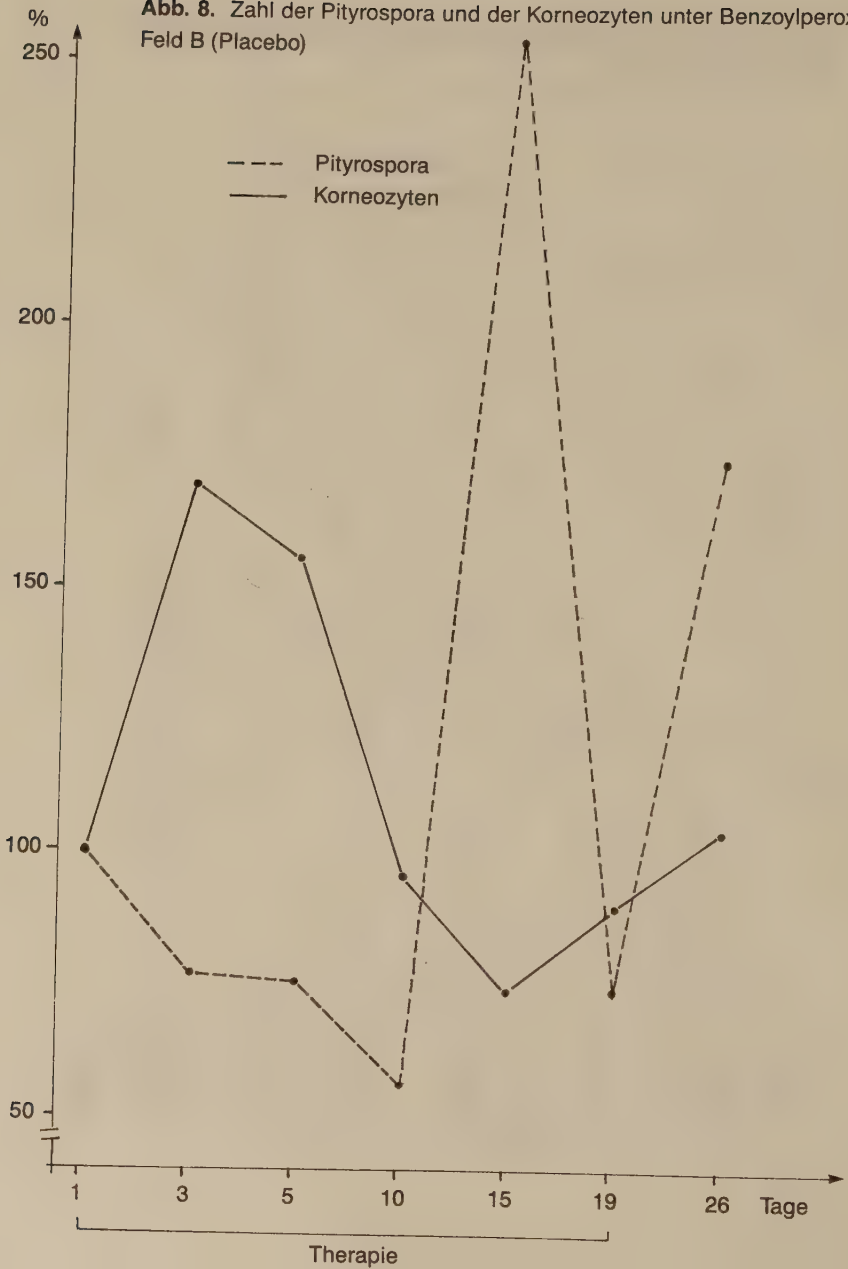


Abb. 9. Zahl der Pityrospora und der Korneozyten unter Benzoylperoxid Feld C (Benzoylperoxid 10 %)

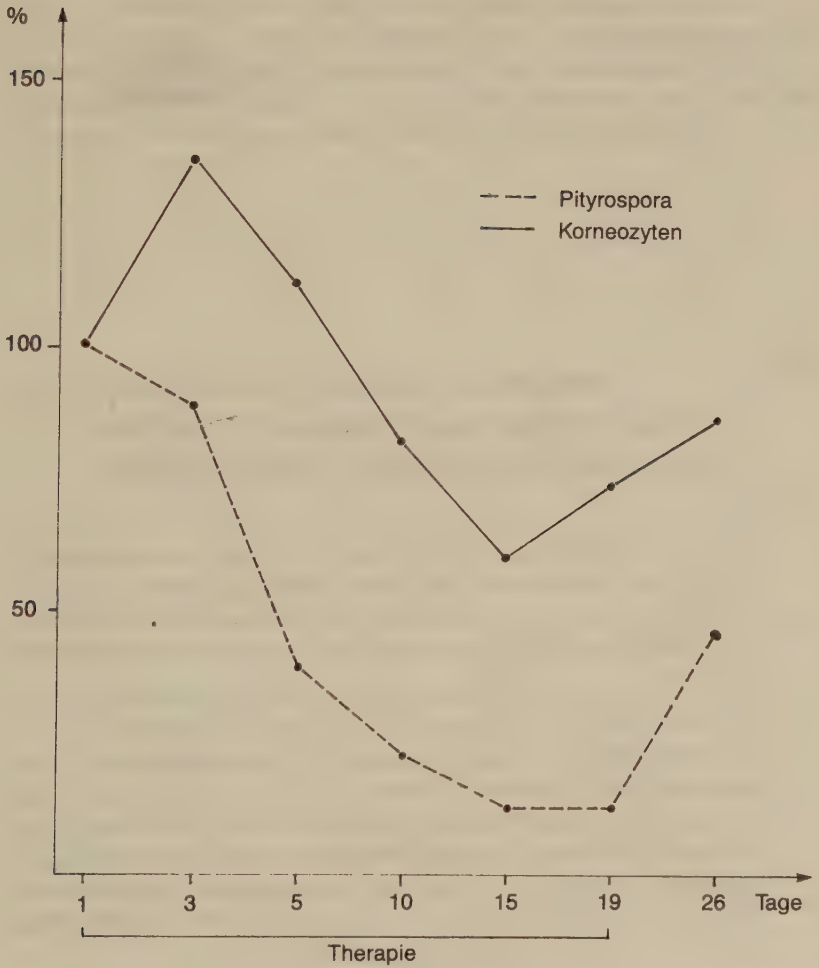
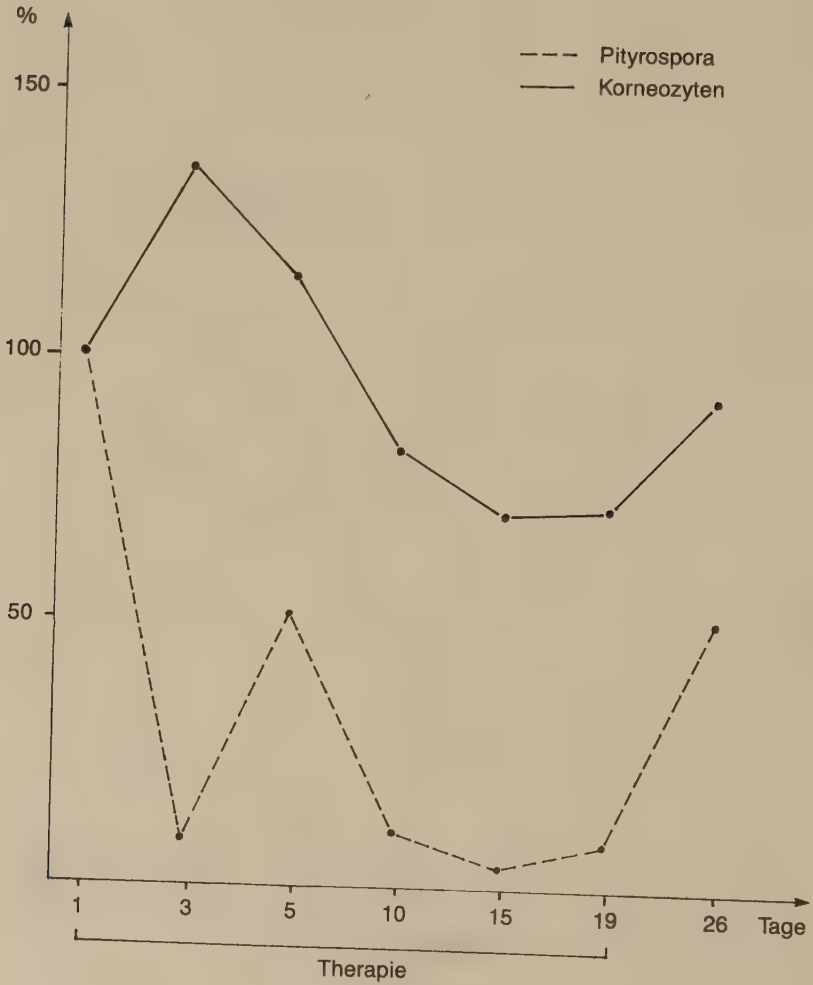


Abb. 10. Zahl der Pityrospora und der Korneozyten unter Benzoylperoxid
Feld D (Benzoylperoxid 5%)



Auf dem Placebo-Feld B ist bis zum 10. Tag eine Abnahme bis auf 57% des Ausgangswerts zu verzeichnen, am 15. Tag ein massiver Anstieg auf das Zweieinhalbfache des Ausgangswertes. Am 19. Tag liegt die Zahl unter dem Ausgangswert (75%), am 26. Tag wieder darüber (175%).

Auf den behandelten Felder C und D sind weit unter die Ausgangswerte fallende Zahlen bis zum 15. Tag zu beobachten, am 19. Tag (= Behandlungsende) auf C bei 13% gleichbleibende und auf D von 4 auf 8% leicht ansteigende Zahlen. Am 26. Tag (= 7 Tage nach Behandlungsende) liegen die Zahlen auf beiden Feldern wieder bei 46% bzw. 50% der Ausgangswerte.

6.3 Verhalten der Zahl der Pityrospora und der Korneozyten unter systemischer antimykotischer Therapie mit Ketoconazol

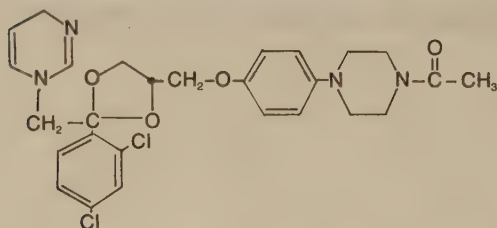
Mit klinisch-mykologischen Untersuchungen wurde geprüft, inwieweit die Pityrospora-Flora der menschlichen Haut und inwieweit Pityrosporum-assoziierte Krankheitsbilder wie Pityriasis versicolor oder Pityrosporum-Follikulitis durch systemische, antimykotische Therapie beeinflussbar sind.

Die Untersuchungen bei Pityrosporosen wurden im Rahmen einer offenen klinischen Prüfung des antimykotisch wirksamen Imidazolderivats Ketoconazol (Nizoral®) durchgeführt. Untersuchungen zur Ökologie in Bezug auf den Zusammenhang zwischen mikrobieller Besiedelung der Hornzellen und Desquamationsrate wurden daneben bei Patienten durchgeführt, die wegen anderer Dermatomykosen mit Ketoconazol behandelt wurden und bei denen sich als Nebenfund Kolonisation der Haut mit Pityrospora ergeben hatte.

Es wurde die Dichte der Hefebesiedlung am Capillitium und die Rate der Kopfschuppung quantitativ bestimmt. Die systemische, antimykotische Therapie hat den Vorteil, daß unspezifische, nicht antimykotische Effekte einer Lokalthherapie vermieden werden.

6.3.1 Ketoconazol

Ketoconazol ist ein Imidazolderivat



Wirkungsmechanismus

1. Ketoconazol ist ein wirksamer Inhibitor der Ergosterinsynthese im Pilzorganismus. Ergosterin ist der wichtigste Sterinkörper in der Zellmembran der meisten Hefen und anderer Pilze. Diese sind von der eigenen Ergosterinsynthese abhängig und können Cholesterin nicht nutzen. Ketoconazol hemmt ein spezifisches Enzym, das zur oxydativen Entfernung der 14- α Methylgruppe des Lanosterins benötigt wird. Die Speicherung eines Sterins mit einer Methylgruppe in 14-Stellung führt zu Permeabilitätsveränderungen der Zellmembran, die mit dem Wachstum und dem Überleben des Organismus unvereinbar sind. [7].
2. Synergismus zwischen den Abwehrkräften des Wirts und der antimykotischen Wirkung: Ketoconazol scheint in der Lage zu sein, die Immunabwehr des Wirtsorganismus zu stützen, in dem es die Pilze in der Hefephase hält, in der sie sich leicht phagozytieren lassen. So schädigt es z.B. bei *Candida albicans* nicht nur die Hefezellen und hemmt deren Vermehrung, sondern verhindert auch die Myzelbildung.

3. Ketoconazol bildet auf der Haut einen antimykotischen Film, da es teilweise durch die Haut, besonders die Talgdrüsen, ausgeschieden wird [58].

6.3.2 Krankengut und Methoden

30 ambulante Patienten, 17 Frauen und 13 Männer, in der Mehrzahl zwischen 20 und 40 Jahre alt, mit klinisch und mykologisch gesicherter Pityriasis versicolor, nahmen in einem Zeitraum von mehr als einem Jahr an den Untersuchungen teil.

Die Anamnesedauer betrug mindestens ein Jahr, maximal 10 Jahre, im Durchschnitt 2,5 Jahre. Alle Patienten hatten vorausgehend Behandlungsversuche mit antimykotisch wirksamen Externa gemacht, jedoch nur vorübergehende Besserung oder Erscheinungsfreiheit erreicht.

Mit 20 Probanden wurden Untersuchungen zur Veränderung der *Pityrospora*-Flora angestellt. Dabei handelte es sich um 12 Patienten mit Pityriasis versicolor, um 2 Patienten mit „*Pityrosporum*-Follikulitis“ und um 8 Patienten mit *Tinea pedum*, *Tinea corporis* und *Onychomycose*.

Zur Behandlung wurde Ketoconazol als Einzeldosis von 200 mg pro Tag über vier Wochen verabfolgt. Die Patienten waren angewiesen, die Tabletten zum Frühstück einzunehmen und die Einnahme anderer Medikamente während der Behandlungszeit zu vermeiden.

Klinische und mykologische Kontrolluntersuchungen wurden während der Behandlung möglichst wöchentlich durchgeführt; nach Therapieende erfolgten sie in unregelmäßigen, größeren Abständen.

Mykologische Nativpräparate zum Nachweis von *Malassezia furfur* beziehungsweise saprophytärer *Pityrospora* wurden mit PAS-gefärbten Cyanoacrylatabriden angelegt. Bei den Untersuchungen zur Ökologie wurden die Klebebandabrisse von erscheinungsfreier Haut in einem definierten interskapulären Areal des Rumpfes und vom behaarten Kopf im Bereich der Stirn-Haar-Grenze genommen, daneben quantitative Nativpräparate vom Stamm und vom Capillitium mittels Detergens-Waschmethode, in denen

auch die Zahl der Kopfschuppen nach Williamson und Kligmann [93] ermittelt wurde. Nach klinischer und mykologischer Eingangsuntersuchung wurden die Patienten nach zwei- und vierwöchiger Therapie sowie ein bis zwei Wochen nach Abschluß der Ketoconazol-Behandlung kontrolliert.

6.3.3 Ergebnisse

Bei allen Patienten, die wegen Pityriasis versicolor behandelt wurden, wurde im Ausgangsbefund läsional Malassezia furfur nachgewiesen.

Die Behandlung mit 200 mg Ketoconazol/Tag war klinisch effektiv. Besserung der Hauterscheinungen, im wesentlichen abnehmende Schuppung und Abblassen der Läsionen, wurde generell in der zweiten bis dritten Behandlungswoche registriert.

14 von 16 Patienten waren nach vier Wochen mykologisch negativ und klinisch geheilt. Im Zeitraum von einer bis vier Wochen nach Therapieende wurden 19 Patienten kontrolliert, die prozentuale Heilungsquote betrug dabei 84%. Im Zeitraum bis zu einem halben Jahr nach Behandlung waren 11 von 12 kontrollierten Patienten klinisch und mykologisch erscheinungsfrei. Bei drei Patienten kam es im Lauf eines Jahres nach zunächst erfolgreicher Behandlung zu einem Rezidiv.

PAS-gefärbte Nativpräparate in Hornschichtabrisen mit Cyanoacrylatkleber vom Stamm erbrachten bei allen Patienten und allen Kontrolluntersuchungen den Nachweis persistierender Follikelbesiedlung mit Pityrosporum orbiculare, wenn auch oft nur mit ganz vereinzelt Hefezellen.

Bei beiden Patienten mit Pityrosporum-Follikulitis änderte sich der klinische Befund unter der Therapie nicht. Die Pityrospora-Keimzahlen wurden durch die Behandlung reduziert. Am Stamm fanden sich Ausgangswerte von $1,3 \times 10^5$ Pityrospora/cm² beziehungsweise $6,3 \times 10^4$, nach vierwöchiger Therapie von $3,8 \times 10^4$ beziehungsweise $1,8 \times 10^3$. Nach vierwöchigem, therapiefreien Intervall fanden sich Keimzahlen, die dem Ausgangsbefund entsprachen.

Abb. 11. Keimdichte von *Pityrosporum orbiculare* am Rücken, vor, während und nach systemischer Behandlung mit 200 mg Ketoconazol/Tag.

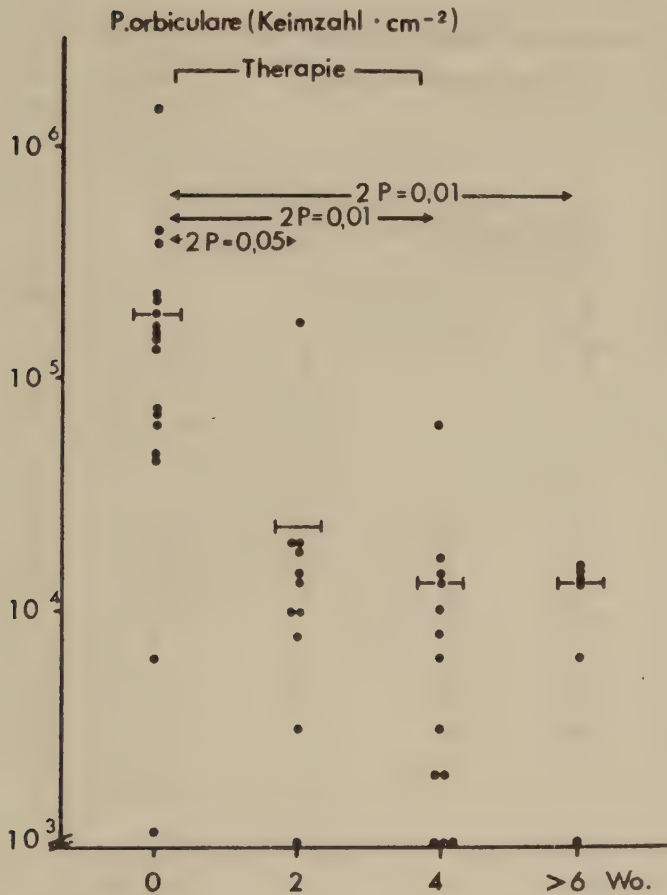


Abb. 12. Keimdichte von *Pityrospora* am Capillitium, vor, während und nach systemischer Behandlung mit 200 mg Ketoconazol/Tag.

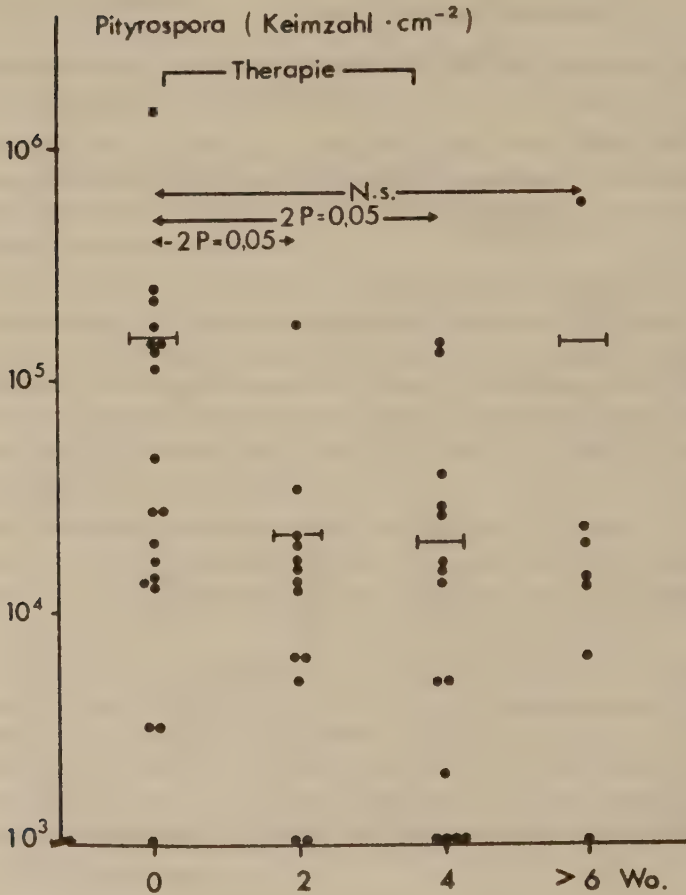
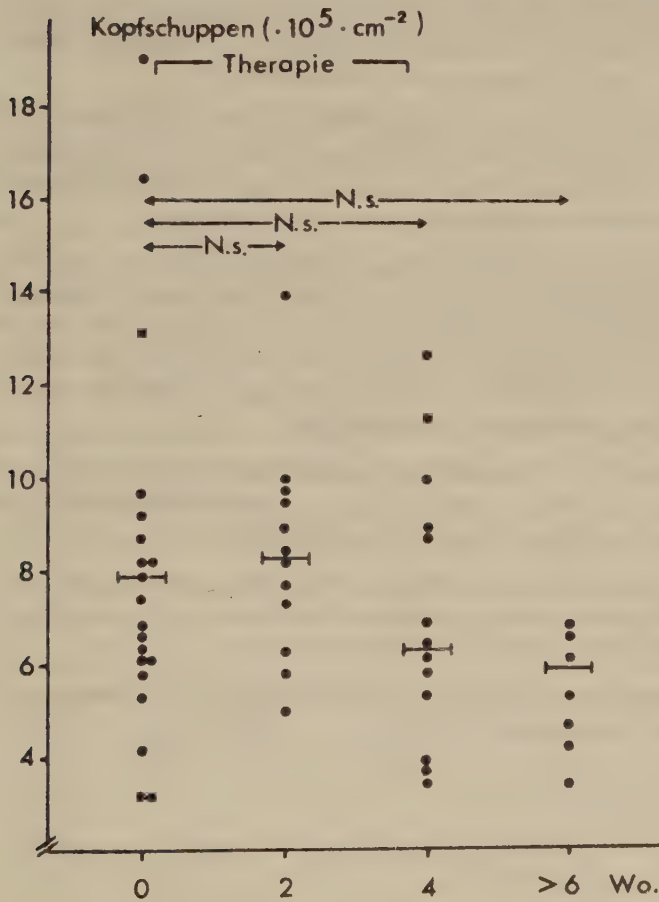


Abb. 13. Zahl der Korneozyten pro cm^2 Kopfhautoberfläche vor, während und nach systemischer Behandlung mit 200 mg Ketoconazol/Tag.



Von den Patienten, bei denen *Pityrospora*-Kolonisation am Rumpf und Capillitium in Korrelation zur Hornzelldesquamation untersucht wurde, wiesen drei zu Beginn der Therapie mäßige Rötung der Kopfhaut und Schuppenbildung auf, vier schwache Rötung und keine auffällige Schuppenbildung, bei den übrigen fand sich kein krankhafter Befund.

Unter der Behandlung ergaben die Keimzahlbestimmungen einen signifikanten Abfall (Student-t-Test) von *Pityrosporum orbiculare* am Stamm (Abb. 11) und der *Pityrospora* am Capillitium (Abb. 12).

Im Ausgangsbefund wurden im Durchschnitt $2,8 \pm 3,6 \times 10^5$ *Pityrosporum orbiculare*-Zellen/cm² am Rumpf gefunden, während der Behandlung $1,4 \pm 1,9 \times 10^4$ /cm²; bei drei Patienten wurde nach vierwöchiger Behandlung keine Hefen mehr nachgewiesen.

Bei Keimzahlbestimmungen am Capillitium wurden die Hefen wegen nicht zu unterscheidenden Übergangsformen zwischen *Pityrosporum orbiculare* und *Pityrosporum ovale* nicht differenziert. Der Ausgangsbefund ergab $1,8 \pm 3,8 \times 10^5$ *Pityrospora*/cm², im Mittelwert während der Behandlung $2,4 \pm 2,9 \times 10^4$ /cm². Bei vier Patienten wurden nach vierwöchiger Therapie überhaupt keine Hefen mehr nachgewiesen.

Während am Rumpf die Zahl der *Pityrospora* zwei Wochen nach Therapieende noch erniedrigt war, fanden sich am Capillitium bereits wieder Keimzahlen in der Größenordnung der Ausgangswerte. (Abb. 11 + 12)

Die Zahl der Kopfschuppen änderte sich unter Ketoconazol-Therapie nicht (Abb. 13), vor Behandlung wurden die Hornzellen mit $8,3 \pm 4,6 \times 10^5$ /cm² bestimmt, während der Therapie mit $6,7 \pm 3,3 \times 10^5$.

Bei den Patienten mit Kopfschuppenbildung war im klinischen Befund keine Änderung festzustellen.

6.3.4 Besprechung der Ergebnisse

Antimykotische Therapie bei Pityriasis versicolor mit Ketoconazol ist mit einer Heilungsquote von 84% effektiv, aber insofern nur symptomatisch wirksam, als Hyphen beseitigt werden und die Dichte der Pityrospora-Kolonisation verringert wird. Vollständige Elimination der Pityrosporum-Hefezellen aus der kutanen Mikroflora wird auch mit systemischer Behandlung nicht erreicht.

Rezidive der Erkrankung erklären sich daraus, daß es mit antimyzetischer Therapie natürlich nicht möglich ist, die eigentlich ursächlichen, wirtseigen-tümlichen Gegebenheiten zu ändern.

Während der systemischen antimykotischen Therapie wurde die Dichte der Hefebesiedlung am Capillitium bestimmt, was den Vorteil hat, daß unspezi-fische, nicht antimyzetische Effekte einer Lokalthherapie vermieden werden, und gleichzeitig die Rate der Kopfschuppung quantitativ bestimmt. Hierbei ergab sich einerseits eine signifikante Reduktion der Hefeflora während der Therapie, andererseits keine Beeinflussung der Kopfschuppenbildung.

Diese Ergebnisse lassen einen Zusammenhang zwischen Pityrosporum-Besiedlung des behaarten Kopfes und Kopfschuppenbildung unwahr-scheinlich erscheinen.

7. Diskussion

Pityrosporum orbiculare und *Pityrosporum ovale* sind einerseits normale Bestandteile der Mikroflora der menschlichen Haut, andererseits ist *Pityrosporum orbiculare* unter dem Erscheinungsbild *Malassezia furfur* Erreger der Pityriasis versicolor und wird *Pityrosporum ovale* mit der Pityriasis simplex capillitii oder der Pityrosporum-Follikulitis assoziiert.

Der Zusammenhang von *Pityrosporum orbiculare* bzw. *Malassezia furfur* mit Pityriasis versicolor wird als gesichert angesehen. Aber es ist bisher nicht gelungen, *Pityrosporum ovale* eindeutig einem Krankheitsbild zuzuordnen. Allerdings konnte auch bisher direkte oder indirekte Verursachung dieser Krankheitsbilder durch Pityrospora nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Ziel der vorangehend dargestellten Untersuchungen war es daher, das zahlenmäßige Verhalten von Pityrospora und Korneozyten zu erfassen und der Zusammenhangsfrage zwischen mikrobieller Besiedelung und Schuppenbildung nachzugehen.

In einer lokaltherapeutischen Untersuchung mit einer Teer-Schwefel-Haartinktur wurde die Änderung der Zahl der Pityrospora, der koagulasenegativen Staphylokokken und der Korneozyten erfaßt, in einer zweiten unter Benzoylperoxid die Zahl der Pityrospora und die Zahl und Größe der Korneozyten.

Die dritte Untersuchung während systemischer antimykotischer Therapie mit Ketoconazol gab die Möglichkeit, Untersuchungen zur Ökologie in Bezug auf den Zusammenhang zwischen mikrobieller Besiedelung der Hornzellen und Desquamationsrate ohne die unspezifischen Effekte einer Lokaltherapie durchzuführen.

Bei der Keimzählung wurden *Pityrosporum orbiculare* und *Pityrosporum ovale* nicht unterschieden, da das morphologische Einteilungsprinzip nur bedingt gültig ist. Zwar ist im typischen Fall *Pityrosporum orbiculare* durch eher runde Hefezellen und *Pityrosporum ovale* durch eiförmige, längliche Hefezellen charakterisiert, doch sind sie sich häufig sehr ähnlich und bilden zudem Übergangsformen untereinander aus. Daher sollten auch Angaben der Literatur zur Ökologie hinsichtlich der Erregerdifferenzierung mit Zurückhaltung betrachtet werden.

Nach dem gegenwärtigen Wissensstand werden beide Hefen als identische Spezies angesehen, deren unterschiedliche Morphologie biotypischen Varianten entspricht. Mit den bisherigen Untersuchungen konnte jedoch noch nicht geklärt werden, inwieweit die Hefen durch wirtseigentümliche Faktoren transformiert werden. Die wechselnde Form der *Pityrospora* in vivo könnte von Milieubedingungen und dem Angebot an Nährsubstraten abhängig sein.

Die Korneozyten, Bakterien und Hefen wurden mit der Detergens-Waschmethode gewonnen. Da mit dieser Methode die oberflächlichen Schichten des Stratum corneum entfernt werden, ist sie insbesondere auch bei schuppenden Hauterkrankungen anwendbar [56]. Durch die Korneozytenzählung sind quantitative Aussagen bei Kopfschuppenerkrankungen möglich. [56, 65]

Standort für *Pityrospora* sind Gebiete der menschlichen Haut, die besonders talgdrüsenreich sind, vermutlich weil hier die quantitative oder qualitative Zusammensetzung der Hautoberflächenlipide dem Nährstoffbedürfnis der Hefen entspricht [63]. Nach Roberts [72] beherbergen 97% aller untersuchten Personen *Pityrosporum ovale* am behaarten Kopf, 74% *Pityrosporum orbiculare*; am Stamm sind beide Hefen bei 92% der untersuchten Personen nachweisbar. Am Kapillitium dominiert zahlenmäßig *Pityrosporum ovale*, am Stamm *Pityrosporum orbiculare*.

Allgemein und läsional deutlich erhöhte Keimzahlen von *Pityrospora*, besonders von *Pityrosporum ovale*, finden sich bei Erkrankungen aus dem seborrhischen Formenkreis wie dem seborrhischen Ekzem oder der Akne vulgaris und bei vermehrter Kopfschuppenbildung. Nach McGinley et al. [54] ist die Keimzahl der *Pityrospora* bei Patienten mit Kopfschuppenerkrankung etwa doppelt so dicht wie bei gesunden Kontrollpersonen, die Hefen machen bei *Pityriasis simplex capillitii* 74% der gesamten Mikroflora schuppentragender Kopfhaut aus, aber nur 46% der Mikroflora gesunder Kopfhaut.

Heilgemeir et al. (siehe 6.1.4.4) fanden bei den Patienten mit *Pityriasis simplex capillitii* einen Mittelwert von 1 450 000 Keimen pro cm² Kopfhautoberfläche. Es wurde eine außerordentlich große individuelle Schwankungsbreite der Hefebesiedlung gefunden. Die Maximalwerte vor der Behandlung lagen bei verschiedenen Probanden zwischen 68 000 und 6 824 000 *Pityrospora* pro cm² Kopfhautoberfläche.

Nach dem derzeitigen Erkenntnisstand kommt es bei *Pityriasis simplex capillitii* zu quantitativen, nicht qualitativen, Änderungen innerhalb der Mikroflora [44, 45, 50, 53, 55]. Es finden sich dichtere Besiedlung mit *Pityrospora*, vorwiegend *Pityrosporum ovale*, und reziprok korreliert abnehmende Keimdichte der anaeroben Bakterienflora mit *Propionibacterium acnes* als Hauptvertreter, während sich die aerobe Bakterienflora kaum ändert [40, 43, 55, 69, 77].

Nach heutigem Verständnis ist die Hefe *Pityrosporum ovale* apathogen und die erhöhten Keimzahlen erklären sich aus den günstigen Milieubedingungen der seborrhischen Konstitution [38, 40, 53, 55, 63, 69, 75, 89]. Nach Leyden [43] ist die erhöhte Zahl von *Pityrosporum ovale* nicht Ursache der Erkrankung, sondern deren Folge.

Bei *Pityriasis simplex capillitii* ist Beteiligung der Hefen am Krankheitsgeschehen in der Form denkbar, daß durch den Stoffwechsel von *Pityrospora* aus Triglyzeriden des Talgs gesättigte und ungesättigte Fettsäuren freigesetzt werden, die irritierend wirken und so zur vermehrten Kopfschuppung beitragen können [84, 85].

Nach zweiwöchiger Behandlung mit einer Teer-Schwefel-Haartinktur nimmt die Mikroflora der Kopfhaut zahlenmäßig deutlich ab, die Pityrospora von 100% auf 16,95% des Ausgangswertes, die Staphylokokken von 100% auf 1,66%. Nach vierwöchiger Behandlung weisen die Pityrospora 13,40% des Ausgangswertes auf, die Staphylokokken 3,06%.

Die Korneozytenzahl hat nach 2 Wochen nur geringfügig abgenommen. Statistisch signifikant ist die Abnahme (auf 60,10% des Ausgangswertes) erst nach vierwöchiger Therapie.

Nach zweiwöchigem behandlungsfreien Intervall kehrt die Mikroflora auf die Ausgangswerte zurück, während die Zahl der Korneozyten weiter abnimmt.

Es scheint, als hänge das zahlenmäßige Verhalten der Korneozyten von der Mikroflora ab. Ob die Reduktion der Korneozyten durch die Verminderung der Pityrospora bedingt ist, erscheint zweifelhaft, kann aber auf Grund der Ergebnisse dieser Untersuchung nicht entschieden werden. Möglicherweise führte ein Rückgang der Entzündung zu einem Nachlassen der Schuppung. Es ist auch denkbar, daß durch Bestandteile des Haarwassers die Kopfschuppung durch Bremsung der bei Pityriasis simplex capillitii gesteigerten Epidermopoese beeinflußt wurde.

Bei der Untersuchung mit Benzoylperoxid, das keratolytische, bakterio- und sebostatische Wirkung hat, bestimmte möglicherweise die Veränderung des Hautmilieus das zahlenmäßige Verhalten der Hefen und Korneozyten. Die Reduktion der Talgproduktion und damit der Triglyzeride verringert das Nahrungsangebot für Pityrospora.

Auf den mit Benzoylperoxid behandelten Feldern C und D (s. Tab. 7) nahm die Zahl der Pityrospora, von einer Ausnahme am 5. Tag auf Feld D abgesehen, kontinuierlich ab. Das unbehandelte Feld A wies stark unterschiedliche Werte auf, teils unter, teils über dem Ausgangswert. Feld B (Placebo) verzeichnete eine Abnahme der Pityrospora bis zum 10. Tag, danach stark unterschiedliche Werte.

Die Desquamationsrate lag auf allen Feldern am 3. und 5. Tag über den Ausgangswerten, auf den behandelten Feldern wahrscheinlich bedingt durch die keratolytische Wirkung von Benzoylperoxid. Möglicherweise trug auch ein verändertes Pflegeverhalten der Probanden in dieser Zeit dazu bei.

Ein Vergleich des Kurvenverlaufs der Pityrospora- und Korneozytenzahl zeigt auf den Feldern A und B nur während zweier Kontrollabschnitte einen gleichsinnigen Verlauf. Auf Feld C zeigt sich, vom Anstieg der Korneozyten am 3. Tag abgesehen, ein annähernd gleichsinniger Verlauf der Pityrospora und Korneozytenzahlen, auf Feld D ab dem 5. Tag.

Unter Benzoylperoxid kommt es auch zu einer Abnahme der freien Fettsäuren als möglicherweise irritierendes Agens [24] und vermutlich in der Folge zu einer geringeren Schuppung.

Bei Therapieende stieg auf allen Feldern die Korneozytenzahl wieder an.

Lokaltherapeutische Studien scheinen grundsätzlich wenig geeignet, eindeutig mikrobielle und epidermopoetische Faktoren in der Pathogenese der Pityriasis simplex capillitii zu trennen [69].

Die systemische Therapie mit Ketoconazol gab die Möglichkeit, eine Untersuchung ohne die unspezifischen Effekte einer Lokaltherapie durchzuführen. Es ergab sich einerseits eine signifikante Reduktion der Dichte der Hefebesiedlung am Kapillitium, andererseits keine Beeinflussung der Kopfschuppenbildung.

Diese Ergebnisse lassen einen Zusammenhang zwischen Pityrosporum-Besiedlung und Kopfschuppenbildung unwahrscheinlich erscheinen. Die Pityrospora-Kolonisation der Hornzellen korreliert sekundär-saprophytär mit dem Schweregrad der Kopfschuppung [8], ist aber wahrscheinlich nicht ursächlich damit verknüpft oder unterhaltender Faktor.

8. Zusammenfassung

Die Morphologie und das Vorkommen der *Pityrospora* werden dargestellt, wobei die nosologische Bedeutung der Hefen, besonders von *Pityrosporum ovale*, bei *Pityriasis simplex capillitii* diskutiert wird.

In drei Untersuchungen, zwei im Rahmen lokalthérapeutischer Behandlungen mit einer Teer-Schwefel-Haartinktur bzw. Benzoylperoxid und während einer systemischen Therapie mit Ketoconazol, wurde das zahlenmäßige Verhalten von *Pityrospora* und Korneozyten erfaßt, miteinander verglichen und mögliche Zusammenhänge erörtert.

Während die Ergebnisse der lokalthérapeutischen Untersuchungen *Pityrosporum ovale* als pathogenetischen Faktor nicht eindeutig ausschließen konnten, war unter systemischer Behandlung kein Zusammenhang zwischen *Pityrospora*-Besiedlung und Korneozyten-Zahl zu erkennen.

9. Literaturverzeichnis

1. Ackerman, A.B., Kligman, A.M.: Some observations on dandruff. J. Soc. Cosm. Chem. 20: 81–101 (1969)
2. Acton, H.W., Panja, G.: Seborrhoeic dermatitis or pityriasis capitis: A lesion caused by the *Malassezia ovale*. Indian Med. Gaz. 62: 603–614 (1927). Zit.: Zbl. Haut Geschl. Kr. 26: 806–808 (1928)
3. Al-Doory, Y.: Laboratory Medical Mycology. S. 196, 274–275. Lea & Febiger: Philadelphia 1980
4. Avram, A.: Le pityriasis versicolor. Cilag-Chimie France: Paris (1977)
5. Baillon, E.H.: Traité de botanique medicale cryptogamique suivi du tableau. S. 234. Faculté de Médecine de Paris: Paris 1889
6. Baxter, M., Lawler, D.C.: The incidence and microbiology of otitis externa of dogs and cats in New Zealand. New Zealand Vet. J. 20: 29–32 (1972)
7. Borgers, M: Wirkungsmechanismus der Antimykotika unter besonderer Berücksichtigung der Imidazolderivate. In: Chemo-therapie von Oberflächen-, Organ- und Systemmykosen. (Hrsg.: H.P.R. Seeliger, H. Hauck, S. 25–31. Perimed Verl.: Erlangen 1982
8. Braun-Falco, O., Heilgemeir, G.P.: Zur Kopfschuppung (Pityriasis simplex capillitii). Hautarzt 29: 245–250 (1978)
9. Braun-Falco, O, Plewig G., Wolff, H.H.: Dermatologie und Venerologie, 1984

10. Burke, R.C., Bumgarner, F.E.: Superficial mycoses of veterans. I. Survey of one thousand veterans with a service diagnosis of dermatomycosis. Arch. Derm. Syph. 60: 742–749 (1949)
11. Burke, R.C.: Tinea versicolor: Susceptibility factors and experimental infection in human beings. J. Invest. Derm. 36: 389–402 (1961)
12. Burnett, J.H.: Fundamentals of Mycology. S. 552–586. 2. Aufl. E. Arnold: London 1976
13. Caprilli, F., Mercantini, R., Nazzaro Poro, M., Passi, S., Tonolo, A.: Studies of the genus *Pityrosporum* in submerged culture. Mycopath. Mycol. Appl. 51: 171–189 (1973)
14. Dorn, M., Roehnert, K.: Dimorphism of *Pityrosporum orbiculare* in a defined culture medium. J. Invest. Derm. 69: 244–248 (1977)
15. Dorn, M., Roehnert, K.: Scanning electron microscopy of *Pityrosporum furfur*. Mykosen 21, Suppl. 1: 141–145 (1978)
16. Dorn, M.: Zur Ätiologie der Pityriasis versicolor. Hautarzt 28, Suppl. 2: 178–179 (1979)
17. Dorn, M.: Zur Therapie der Pityriasis versicolor. Hautarzt 32, Suppl. 5: 443–444 (1981)
18. Dorn, M.: Ketoconazol-Therapie der Pityriasis versicolor. In: Chemotherapie von Oberflächen-, Organ- und Systemmykosen. (Hrsg.: H.P.R. Seeliger, H. Hauck). S. 75–79. Perimed Verl.: Erlangen 1982
19. Dorn, M.: Pityriasis versicolor und *Pityrosporum orbiculare*: Mykologische Untersuchungen zur Erregercharakterisierung, Habilitationsschrift 1982
20. Eichstedt, E.: Pilzbildung in der Pityriasis versicolor. Neue Notizen aus dem Gebiet der Natur- und Heilkunde. II: 270–272 (1846)

21. Faergemann, J.: Tinea versicolor and Pityrosporum orbiculare: Mycological investigations, experimental infections, and epidemiological surveys. Acta Dermatovener. Suppl. 86, 1–23 (1979)
22. Faergemann, J., Fredriksson, T.: Age incidence of Pityrosporum orbiculare on human skin. Acta Dermatovener. 60: 531–533 (1980)
23. Faergemann, J., Frederikson, T.: Tinea versicolor: Some new aspects on etiology, pathogenesis, and treatment. Int. J. Derm. 21: 8–11 (1982)
24. Fanta, D.: Klinische und experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Benzoylperoxid in der Behandlung der Akne. In: Der Hautarzt 29, S. 481–486 (1978)
25. Gedek, B.: Kompendium der medizinischen Mykologie. S. 182–195. Parey Verl.: Berlin, Hamburg 1980
26. Götz, H.: Pityriasis versicolor. In: Die Pilzkrankheiten der Haut durch Dermatophyten. Handbuch für Haut- und Geschlechtskrankheiten (Hrsg.: A. Marchionini, H. Götz). Erg. Bd. IV/3. S. 352–360. Springer Verl.: Heidelberg 1962
27. Gordon, M.A.: Lipophilic yeastlike organism associated with tinea versicolor. J. Invest. Derm. 17: 267–272 (1951)
28. Gordon, M.A.: The lipophilic mycoflora of the skin. I. In vitro culture of Pityrosporum orbiculare n.sp. Mycologia 43: 524–535 (1951)
29. Gordon, M.A.: Malassezia (Pityrosporum) pachydermatis (Weidman) Dodge 1935. Sabouraudia 17: 305–309 (1979)
30. Gordon, R.E.: A species definition. Int. J. Syst. Bacteriol. 28: 605–607 (1978)
31. Gosse, R.M., VanderWyck, R.W.: The relationship of a nystatin-resistant strain of Pityrosporum ovale to dandruff. J. Soc. Cosm. Chem. 20: 603–613 (1969)

32. Heilgemeir, G.P., Dorn, M., Neubert, U.: Die Detergens-Waschmethode in der Prüfung von Haarwässern. *Ärztl. Kosmetol.* 8: 127–137 (1978)
33. Huber C., E. Christophers: „Keratolytic“ effect of salicylic acid. *Arch. Derm. Res.* 257, 293–297 (1977)
34. Keddie, F.M., Shadomy, S.: Etiological significance of *Pityrosporum orbiculare* in tinea versicolor. *Sabouraudia* 3: 21–25 (1963)
35. Keddie, F.M.: Tinea versicolor: The electron microscopic morphology of the genera *Malassezia* and *Pityrosporum*.
In: *Proc. XIII. Intern. Congr. Dermatol.* 31.7.–5.8.67, München.
(Hrsg.: W. Jadassohn, C.G. Schirren), Bd. 2. S. 867–869.
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1968
36. Keining, E., Braun-Falco, O.: *Dermatologie und Venerologie*, 2. Aufl. S. 236–239. J.F. Lehmanns Verl.: München 1969
37. Kinbara, T., Saito, T., Kano, C., Kobayashi, H.: Microscopical survey of *Pityrosporum* flora clinically normal skin. *Jap. J. Med. Mycol.* 21: 151–156 (1980)
38. Kligman, A.M.: An overview of acne. *J. Invest. Derm.* 62: 268–287 (1974)
39. Kligman, A.M., Marples, R.R., Lantis, L.R., McGinley, K.J.: Appraisal of efficacy of antidandruff formulations. *J. Soc. Cosm. Chem.* 25: 73–91 (1974)
40. Kligman, A.M., McGinley, K.J., Leyden, J.J.: The nature of dandruff. *J. Soc. Cosmet. Chem.* 27: 111–139 (1976)
41. Kligman, A.M., Leyden, J.J. Stewart, R.: New uses for benzoyl peroxide: A broad-spectrum antimicrobial agent. *Int. J. Derm.* 16: 413–417 (1977)
42. Krogh, M. von: Colloidal chemistry and immunology. *J. Infect. Dis.* 19: 452–457 (1916)

43. Leyden, J.J., McGinley, K.J., Kligman, A.M.: Role of microorganisms in dandruff. *Arch. Derm.* 112: 333–338 (1976)
44. MacKee, G.M., Lewis, G.M., Spence, M.I., Hopper, M.E.: Dandruff and seborrhea: I. Flora of “normal” and diseased scalps. *J. Invest. Derm.* 1: 131–139 (1938)
45. MacKee, G.M., Lewis, G.M., Pinkerton, M.E.: Dandruff and seborrhoea: II. Flora of the face and further studies on the flora of the scalp. *J. Invest. Derm.* 2: 31–41 (1938)
46. Malassez, L.: Note sur le champignon de la pélade. *Arch. Physiol.* II, 1: 203–212 (1874)
47. Malassez, L.: Note sur le champignon du pityriasis simplex. *Arch. Physiol.* II, 1: 451–464 (1874)
48. Male, O.: *Medizinische Mykologie für die Praxis.* S. 61–64. S. 195. Thieme Verl.: Stuttgart, New York 1981
49. Marchionini, A.: Ist das seborrhoische Ekzem der Ausdruck einer Konstitutionsanomalie oder einer mikrobiellen Infektion der Haut. *Ann. Hellen. Derm. Vener.* 1: 177–179 (1939).
Zit.: *Zbl. Haut Geschl. Kr.* 64: 611–612 (1940)
50. Marples, M.J.: The genus *Pityrosporum*. In: *The Ecology of the Human Skin.* S. 408–422. C.C. Thomas Publ.: Springfield 1965
51. Marples, R.R., McGinley, K.J.: Medical significance of *Pityrosporum* on human skin. *Derm. Dig.* 11: 28–32 (1972)
52. Marples, R.R., Downing, D.T., Kligman, A.M.: Influence of *Pityrosporum* species in the generation of free fatty acids in human surface lipids. *J. Invest. Derm.* 58: 155–159 (1972)
53. Martin-Scott, I.: The *Pityrosporum ovale*. *Brit. J. Derm.* 64: 257–273 (1952)

54. McGinley, K.J., Lantis, L.R., Marples, R.R.: Microbiology of tinea versicolor. Arch. Derm. 102: 168–171 (1970)
55. McGinley, K.J., Leyden, J.J., Marples, R.R., Kligman, A.M.: Quantitative microbiology of the scalp in non-dandruff, dandruff, and seborrheic dermatitis. J. Invest. Derm. 64, 401–405 (1975)
56. McGinley, K.J., Marples R.R., Plewig G.: A method for visualizing and quantitating the desquamating portion of the human stratum corneum. J. Invest. Derm. 53, 107–111 (1969)
57. Meinhof, W., Braun-Falco, O.: Über lipotrophe Hefen auf der menschlichen Haut und deren Bedarf an bestimmten Fettsäuren. Fette, Seifen, Anstrichmittel 69: 861–864 (1967)
58. Michiels, M.: Zur Pharmakokinetik von Ketoconazol. In: Chemotherapie von Oberflächen-, Organ- und Systemmykosen. (Hrsg.: H.P.R. Seeliger, H. Hauck, S. 25–31. Perimed Verl.: Erlangen 1982
59. Nazzaro Porro, M., Caprilli, F., Passi, S., Boniforti, L., Loreti, P.: Attività lipolitica del *Pityrosporum orbiculare* in vitro e in vivo. Boll. Ist. Derm. Gallicano 8: 215–240 (1973)
60. Nazzaro Porro, M., Passi, S., Nazzaro, P., Morpurgo, G.: Growth requirements and lipid metabolism of *Pityrosporum orbiculare*. J. Invest. Derm. 66: 178–182 (1976)
61. Noble, W.C., Midgley, G.: Scalp carriage of *Pityrosporum* species: The effect of physiological maturity, sex and race. Sabouraudia 16: 229–232 (1978)
62. Noble, W.C., Sommerville, D.A.: Microbiology of Human Skin, S. 206–224. W.B. Saunders, Philadelphia, London, Toronto, 1974
63. Noble, W.C., Microbiology of Human Skin. S. 3–65; S. 263–268. Lloyd-Duke: London 1981

64. Plewig, G., Kligman, A.M.: Zellkinetische Untersuchungen bei Kopfschuppenerkrankungen (Pityriasis simplex capillitii). Arch. klin. exp. Derm. 236: 406–421 (1970)
65. Plewig, G.: Kopfschuppen und ihre Behandlung. Kosmetologie (3) 109–114 (1971)
66. Plewig, G., Diebel, G.: Pityriasis versicolor. Kosmetologie 3: 100–104 (1974)
67. Plewig, G., Wolff, H.H.: Follikel-Filamente. Arch. Derm. Res. 255: 9–21 (1976)
68. Plewig, G.: Pityrosporum in normal sebaceous follicles comedones, acneiform eruptions, and dandruff. Mykosen, Suppl. 1: 155–163 (1978)
69. Priestley, G.C., Savin, J.A.: The microbiology of dandruff. Brit. J. Derm. 94, 469–471 (1976)
70. Randjandiche, M.: Polymorphisme de Pityrosporum ovale (Bizzozero) Castellani & Chalmers in vivo et in vitro. Bull. soc. Franc. Mycol. Med. 5: 79–83 (1976)
71. Randjandiche, M.: La croissance de diverses formes de Pityrosporum ovale en présence d'acide oléique ou d'huile d'olive. Bull. Soc. Franc. Mycol. Med. 6: 21–24 (1977)
72. Roberts, S.O.B.: Pityrosporum orbiculare: Incidence and distribution on clinically normal skin. Brit. J. Derm. 81: 264–269 (1969)
73. Roberts, S.O.B.: Pityriasis versicolor: a clinical and mycological investigation. Brit. J. Derm. 81: 315–326 (1969)
74. Roberts, S.O.B.: Fungi and the skin. In: An Introduction to the Biology of the Skin (Hrsg.: R.H. Champion, T. Gillman, A.J. Rook, R.T. Sims). S. 206–221. Blackwell Scientific Publ.: Oxford, Edinburgh 1970

75. Roberts, S.O.B., MacKenzie, D.W.R.: Mycology. In: Textbook of Dermatology (Hrsg.: A. Rook, D.S. Wilkonson, F.J.G. Ebling). 3. Aufl. S. 767–868. Blackwell Scientific Publ.: Oxford, Edinburgh. London, Melbourne 1979
76. Robin, C.: Historire naturelle des végétaux parasites qui croissent sur l'homme et sur animaux vivants. S. 436–439. Bailliere: Paris 1853
77. Roia, F.C., VanderWyck, R.W.: Resident microbial flora of the human scalp and its relationship to dandruff. J. Soc. Cosm. Chem. 20: 113–134 (1969)
78. Romano, A., Segal E., Blumenthal, M.: Canaliculitis with isolation of *Pityrosporum pachydermatis*. Brit. J. Ophthalmol. 62: 732–734 (1978)
79. Sabouraud, R.: Maladie du Cuir Chevelu. II. Les Maladies Desquamatives. S. 646–689. Masson: Paris 1904
80. Salkin, I.F., Gordon, M.A.: Polymorphism of *Malassezia furfur*. Canad. J. Microbiol. 23: 471–475 (1977)
81. Seeliger, H.P.R., Heymer, R.: Diagnostik pathogener Pilze des Menschen und seiner Umwelt. S. 14–81. Thieme Verl.: Stuttgart, New York 1981
82. Sinha, B.K., Mohapatra, L.N., Kumar, R.: Studies on experimental otomycosis in dogs. Indian J. Exp. Biol. 11: 339–340 (1973)
83. Slooff, W.Ch.: Genus *Pityrosporum* Sabouraud. In: The Yeast – A Taxonomic Study (Hrsg. J. Lodder). 2. Aufl. S. 1167–1186. North-Holland Publ.: Amsterdam, London, 1971
84. Troller, J.A.: Model system for the investigation of dandruff. J. Soc. Cosmet. Chem. 22: 167–198 (1971)
85. Turss, U.: Untersuchungen über den Lipoidbedarf der Gattung *Pityrosporum* und ihre Beeinflußbarkeit durch Antimykotika. Inaugural-Dissertation, Marburg 1967

86. Van Abbe, N.J.: The investigation of dandruff. J. Soc. Cosmet. Chem. 15: 609–630 (1964)
87. VanderWyck, R.W., Roia, F.C.: The relationship between dandruff and the microbial flora of the human scalp. J. Soc. Cosmet. Chem. 15: 761–768 (1964)
88. VanderWyck, R.W., Hechemy, K.E.: A comparison of the bacterial and yeast flora of the human scalp and their effect upon dandruff production. J. Soc. Cosm. Chem. 18: 629–639 (1967)
89. Whitlock, F.A.: Pityrosporum ovale and some scaly conditions of the scalp. Brit. Med. J. 1: 484–487 (1953)
90. Wilborn, W.H., Montes, L.F., Lyons, R.E., Battista, G.W.: Ultrastructural basis for the assay of topical acne treatments. Transmission and scanning electron microscopy of untreated comedones. J. Cutan. Path. 5: 15–22 (1978)
91. Wilde, P.F., Stewart, P.S.: A study of the fatty acid metabolism of the yeast Pityrosporum ovale. Biochem. J. 108: 225–231 (1968)
92. Willan, R.: Description and treatment of the cutaneous diseases. Order II. Scaly diseases of the skin. 192–196. London 1801.
93. Williamson, P., Kligman, A.: A new method for the quantitative investigation of cutaneous bacteria. J. Invest. Derm. 45: 498–503 (1965)
94. Windhager, K., Plewig, G.: Wirkung von Schälmitteln (Resorcin, kristalliner Schwefel, Salicylsäure) auf Meerschweinchenepidermis. Arch. Derm. Res. 259, 187–198 (1977)
95. Wolff, H.H., Plewig, G.: Ultrastruktur der Mikroflora in Follikeln und Komedonen. Hautarzt 27: 432–440 (1976)

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. mult. O. Braun-Falco danke ich für die Überlassung des Themas.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. med. habil. M. Dorn für die großzügige Hilfe und Beratung bei der Anfertigung der Arbeit.

Außerdem möchte ich mich bei den Assistentinnen im Mykologischen Labor der Dermatologischen Klinik für die freundliche Unterstützung bedanken.

Lebenslauf

Gisela Ruther

- | | |
|-------------------------|---|
| 10.10.1944 | geboren in Radolfzell am Bodensee
als Tochter des Land- und Gastwirts
Josef Ruther und seiner Ehefrau
Berta Ruther, geb. Roh |
| 1951 – 1961 | 4 Jahre Volksschule und
6 Jahre Realschule
Abschluß: Mittlere Reife |
| 1961 – 1964 | Lehre als Bauzeichnerin
Abschluß: Gesellenbrief |
| 1964 – 1965 | Au pair in London und Paris |
| 1965 – 1967 | Sprachen- und Dolmetscher-Institut München
Abschluß: Diplom-Übersetzerin |
| 1967 – 1972 | Übersetzerin bei der Siemens AG, München |
| 1972 – 1974 | Fachschule für Betriebswirtschaft München
Abschluß: Praktischer Betriebswirt |
| 1973 – 1975 | Abendgymnasium München
Abschluß: Hochschulreife |
| 1976 | Nachtwachen im Schwabinger Kinderkrankenhaus |
| 1977 – 1983 | Studium der Zahnmedizin in München |
| September 1983 | Zahnärztliche Prüfung |
| 17.10.1983 | Erteilung der Approbation |
| 1.5. – 30.11.1984 | Ausbildungsassistentin bei
Dr. Ulrich Keller, Peiting |
| 10.12.1984 – 30.06.1985 | Ausbildungsassistentin bei
Dr. Michael Gitt, München |
| 1.7.1985 – 30.6.1986 | Ausbildungsassistentin bei
Dr. Liselotte Tallmann, München |
| 1.7.1986 | Übernahme der Zahnarztpraxis Dr. Tallmann |

